

Bertram Goldstein

1960

WBC



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0109

Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Keining)

ÜBER DAS RESORPTIONSVERMÖGEN DER
MENSCHLICHEN HAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
BERTRAM GOLDSTEIN
New York City, New York

Mainz 1961

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. med. dent.
M. Herrmann

Referent: Privatdozent Dr. med. G. Weber

Korreferent: Prof. Dr. med. E. Keining

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1960

Datum des Diploms: 23. Nov. 1960



GESAMTHERSTELLUNG

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALTSVERZEICHNIS

- A. Einleitung
- B. Die Haut als Resorptionsorgan
 - 1. Das Hautoberflächenfett
 - 2. Das Stratum corneum
 - 3. Die "Übergangsschichte"
 - 4. Die Hautanhangsgebilde
- C. Die Resorptionsbarriere und der Resorptionsmechanismus
- D. Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption
- E. Der Einfluß von Vehikeln auf die perkutane Resorption
- F. Die Resorption verschiedener Gruppen von Substanzen
 - 1. Wasser
 - 2. Elektrolyte
 - 3. Hormone
 - 4. Vitamine
 - 5. Schwermetalle und ihre Salze
 - 6. Gase
- G. Zusammenfassung
- H. Schrifttum

A. EINLEITUNG

Von den verschiedenen Funktionen des Hautorgans ist eine der wichtigsten der Schutz, den es dem Organismus gegenüber der Umwelt verleiht. Diese Funktion gewinnt immer größere Bedeutung, je differenzierter der zu schützende Organismus ist und erreicht ihren Höhepunkt beim Menschen. Es ist deshalb kein Zufall, daß das Studium über Aufnahme und Ausscheidung des menschlichen Hautorgans solche ausgedehnten Proportionen angenommen hat. Umso überraschender erscheint es, daß diese Probleme zu den jüngsten Untersuchungsgebieten in der experimentellen Dermatologie zählen. Dennoch gelang es, in relativ kurzer Zeit zahlreiche Erkenntnisse zu sammeln, obgleich noch immer viele Probleme ihrer Beantwortung harren.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, unsere bisherigen Kenntnisse über das Resorptionsvermögen der lebenden menschlichen Haut zusammenzufassen und ein Bild über die uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmöglichkeiten zu zeichnen.

Allerdings bleibt die Frage offen, ob der Zeitpunkt für die Abfassung einer solchen Studie richtig gewählt ist, da die erst in den letzten Jahren erfolgte Einführung radioisotoper Methoden uns in die Lage versetzt, neuartige Untersuchungswege zu beschreiten, an deren Ende möglicherweise eine andere Erkenntnis als die bisher gewonnene steht.

Zunächst scheint es uns notwendig, auf die vielseitigen terminologischen Möglichkeiten einzugehen, deren Prägung verschiedentlich durch eine sich später wandelnde Vorstellung über den Mechanismus der Aufnahme von Substanzen durch die Haut zustande gekommen ist. Als "Resorptionsvermögen" wird von den meisten Autoren die exogene Aufnahme von Substanzen in die Haut und ihr Durchtritt in den Kreislauf verstanden. Dieses Phänomen schließt aber physiologische Reaktionen ein, die in ihrer Komplexität bisher nicht geklärt werden konnten. Hieraus erklärt sich, daß der Begriff der "Resorption" im deutschsprachigen Schrifttum in gleicher Bedeutung Anwendung findet wie die Bezeichnung "Absorption" von anglo-amerikanischen und französischen Autoren. Beide Begriffe schließen eine Durchwanderung von Substanzen durch die Haut in Abhängigkeit von physiologischen zellulären Reaktionen ein, während der Begriff der "Permeabilität", der sich oftmals in gleicher Weise verwendet findet, auf eine Abhängigkeit von physikalischen und chemischen Eigenschaften einer Membran hinweist. Mit "Penetration" hingegen wird im wesentlichen die Eigenschaft

einer Substanz, alle Sperren zu überwinden, charakterisiert. Obwohl der Begriff der "Resorption" oder "Absorption" die Aufnahme einer Substanz in den Kreislauf einschließt, werden wir diese Worte im folgenden stets nur im engeren Sinne gebrauchen, da thematisch in erster Linie die Durchwanderung der Epidermis interessiert.

Die Kenntnis, daß gewisse Pharmaka, auf die intakte Haut appliziert, im Urin nachzuweisen sind, geht auf das frühe 19. Jahrhundert zurück (100). Offensichtlich aber wurde die Bedeutung dieser Beobachtung nicht hoch genug bewertet, da die am längsten vertretene Meinung dieses Jahrhunderts die Annahme war, daß die Haut ausschließlich für Gase und Dämpfe durchlässig ist. Erst der Nachweis der Resorption von Salicylsäure nach lokaler Applikation führte zu einer Revision dieser Vorstellung und leitete zugleich eine Reihe ausgedehnter Untersuchungen ein (8, 33, 80). Als Folge hiervon will schon REILLY (114) um die Jahrhundertwende therapeutische Ergebnisse nach Lokalapplikation von Belladonna, Quecksilber, Pilocarpin und Lebertran beobachtet haben, aber auch den Nachweis von Salicylsäure, Terpentin, Kreosot und Phenol erbracht haben.

Einen wesentlichen Fortschritt führten SCHWENKENBECHER (131) und OVERTON (108) und ihre Schulen herbei, indem sie die Theorie der Lipoidlöslichkeit und der Wirkung osmotischer Kräfte als verantwortliche Faktoren der Resorption postulierten. Im Gegensatz dazu hielt KAHLENBERG (67) das Prinzip der "spezifischen Affinität" der Substanz zur Haut für bestimmend.

Erst die Untersuchungen von REIN (115-118) über die Wirkung elektromotorischer Kräfte in den verschiedenen Epidermisschichten führten zur auch heute noch gültigen Annahme einer funktionellen "Resorptionsbarriere", die topisch dem Stratum lucidum entspricht. Trotz gegenteiliger Untersuchungsergebnisse (67, 53, 26) setzte sich die Meinung, daß die menschliche Haut für Wasser und Elektrolyte undurchlässig sei, immer mehr durch. STARLING (142) faßte diese Meinung in folgenden Worten zusammen: "... Es darf als sicher betrachtet werden, daß die unverletzte Haut undurchlässig ist für wässrige Lösungen von Salzen oder anderen Substanzen." Erst in den dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts kam es auf Grund zahlreicher Untersuchungen zur diametralen Ansicht (123, 161). Hinzu kam auch die Erkenntnis, daß auch nichtlipide Substanzen, und zwar über den Follikel, vom Hautorgan aufgenommen werden können (124), eine Beobachtung, die in den folgenden Jahren durch histochemische Untersuchungen von MacKEE et al. (86) weitgehend gesichert wurde.

Im vergangenen Jahrzehnt erfolgte die Verwendung der Isotopen im Studium der Hautresorption, dank derer es gelang, einige bedeutsame Erkenntnisse über den Mechanismus der Resorption von Wasser und Elektrolyten zu erhalten.

Wie einleitend gezeigt werden konnte, besaß das Studium des Resorptionsvermögens der Haut stets ein allgemeines Interesse insofern, als nicht allein Dermatologen, sondern auch Physiologen, Biochemiker, Pharmakologen und Internisten an der Lösung dieses Problems gearbeitet haben. Die Gründe für dieses Interesse erklären sich aus der Möglichkeit, unerkannte Stoffwechselmechanismen zu studieren, pharmakologische Effekte lokal applizierter Substanzen als Folge ihrer Resorption zu prüfen und schließlich in der Möglichkeit, eine parenterale Therapie durchzuführen. Für den Dermatologen besteht darüber hinaus die Notwendigkeit zum Studium beispielsweise ekzemauslösender Resorptionsvorgänge, aber auch des Resorptionsmechanismus pathologisch veränderter Haut.

Die Folgerungen dieser Hautfunktion für die verschiedenen Bereiche der Medizin sind also vielseitig. Um diese Folgerungen besser verdeutlichen zu können, ist es notwendig, die jeweiligen Faktoren, die beim Resorptionsvorgang eine Rolle spielen, näher zu erläutern.

Diese Faktoren sind in erster Linie die Haut selbst, dann die Substanzen, die resorbiert werden und schließlich die Vehikel, die diese Resorption beeinflussen.

B. DIE HAUT ALS RESORPTIONSORGAN

Im folgenden werden wir uns in erster Linie mit jenen Teilen des menschlichen Hautorgans befassen, die für die Aufnahme exogen applizierter Substanzen verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang werden wir uns daher den Funktionen der Epidermis zuwenden, insbesondere deshalb, da die Bedeutung der Epidermiszellschichten für die Resorptionsmechanismen schon bei pathologischen Veränderungen besonders deutlich wird. So zeigt sich, daß Desquamation, Akanthose usw. zu einer gesteigerten Penetration aller Substanzen durch die Epidermis führt. Hieraus aber auch wird ersichtlich, daß in der Epidermis die Faktoren zu suchen sind, die die Resorption gewährleisten. Hierfür kommen Oberflächenfett, das Stratum corneum, die Übergangslagen und die Hautanhangsgebilde in Frage.

1. Das Hautoberflächenfett

Lange Zeit herrschte die Meinung, daß der wachsartige Überzug der Haut den wesentlichsten Schutz gegen die Penetration von Wasser und Elektrolyten darstellt. Die Untersuchungen von REIN belehrten uns aber eines besseren (115-118). Das Oberflächenfett normaler menschlicher Haut besteht aus freiem Cholesterin, freien Fettsäuren, Cholesterinfettsäureestern, Wachsalkoholen und Glycerin. Die Hauptquelle dieser Lipide stellen die Talgdrüsen dar, aber auch die keratinisierten Epidermiszellen sind hieran beteiligt. Der wesentlichste Unterschied zwischen den Lipiden der tieferen Zellschichten und denen der Hautoberfläche ist der, daß letztere hydrophil sind und mit Wasser Emulsionen bilden, die die Penetration wässriger Lösungen in das Stratum corneum nach längerer Kontaktzeit ermöglichen. Ebenso wie der Schweiß den Lipoidfilm in der einen Richtung zu durchdringen vermag, können Wasser und wässrige Lösungen in umgekehrter Richtung diesen durchdringen. Während fettlösliche Substanzen ohne Schwierigkeiten diesen Film penetrieren, können Gase in kleineren Mengen durch Retention und nachfolgende Abgabe an die Atmosphäre eine Resorption vortäuschen.

2. Das Stratum corneum

Das penetrierende Material trifft zunächst auf das Stratum corneum, das aus toten, keratinisierten, teilweise dehydratisierten epithelialen Zellen zusammengesetzt ist. Diese ihrerseits bestehen in erster Linie aus Keratin, aber sie enthalten auch als Rückstände tieferer Zellagen Lipide, Kohlehydrate und anorganische Salze.

Das Keratin der Hornschicht ist stark hygroskopisch, die aufgenommene Menge hängt ab vom pH der Lösung. Ein Minimum wird bei seinem isoelektrischen Punkt (pH 3, 7) aufgenommen. Das Stratum corneum enthält normalerweise 7 - 20% Wasser - die übrigen Hautschichten bis 80% - und ist leicht mit Wasser zu imbibieren, was seine Quellung zur Folge hat: Mazeration. Diese Hydrierung betrifft primär das Keratin und wird umso stärker, je höher der pH-Wert ist. Bei einem pH zwischen 1 - 7, 8 nimmt die Hydratation des Keratins nur langsam zu, stärker bei einem pH zwischen 7, 8 - 11, 5 und am erheblichsten zwischen einem pH von 11, 5 und 13, 5 (75).

Die in den Interzellularräumen der Hornschicht nachweisbaren Lipide entstammen zerfallenden Hornschichtzellen. Lipoidlösliche Substanzen vermögen daher die Hornschicht zu penetrieren, da sie sich in diesem interzellulären Material auflösen. Hiernach scheint es als besäße die Hornschicht nur einen geringen hemmenden Einfluß auf die Penetration.

3. Die "Übergangsschichten"

Aus den Untersuchungen von REIN (115-118) über die elektromotorischen Eigenschaften der Haut resultierten wesentliche Erkenntnisse über die Verhältnisse in den unterhalb des Stratum corneum liegenden Hautschichten hinsichtlich ihrer Durchlässigkeit für Wasser und Elektrolyte. In einem Glasgefäß wurde von REIN überlebende menschliche Haut so angeordnet, daß die Subcutis stets in Kontakt mit einer Ringerlösung stand, während auf die Epidermis verschiedene Versuchslösungen aufgebracht werden konnten. Durch die Anlegung eines Potentials kam es zu einer Flüssigkeitsverschiebung durch das lebende Diaphragma. Dieser als Elektroosmose bekannte Vorgang verläuft durch die Haut von der Anode zur Kathode, woraus REIN folgerte, daß die Haut eine negative Ladung besitzen muss. Bei der Elektroosmose von Wasser und wässrigen Lösungen war eine kontinuierliche Herabsetzung der Durchflussgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, aber auch von der Art der Lösung zu beobachten. Wasser besaß eine geringe Neigung zur Durchwanderung, die nur noch von Neutralsalzlösungen unterboten wurde. Von großer Bedeutung war ferner die Reaktion der Lösungen: Bei einer gewissen Acidität tritt ein Durchflußstillstand ein, während Alkalisierung unter allen Umständen die Elektroosmose förderte. Eine hemmende Wirkung besaßen die Kationen in folgender Reihe: K^+ Na^+ Ca^{++} Al^{+++} . Von den Anionen setzte Cl^- die Wirkung am stärksten herab, SO_4^{--} und PO_4^{---} am wenigsten.

Aus seinen Untersuchungen konnte REIN weiter schliessen, daß die Zunahme der Stromstärke, die bei jeder Durchströmung der Haut mit schwachen Gleichströmen stattfindet, aus einer Abnahme von gegenelektromotorischen Kräften resultiert. Die Intensität dieser "Gegenkräfte" hat bereits nach wenigen Tausendsteln einer Sekunde ihr Maximum erreicht und kann bis 90 % der angelegten Spannung betragen. Die Möglichkeit einer Ausbildung so hoher Polarisationsströme in einem Leitersystem 11. Klasse ist aber nur möglich, wenn eine Schicht oder Grenzfläche vorhanden ist, die die Ionenbeweglichkeit gegenüber den angrenzenden flüssigen Medien stark herabsetzt, und zwar die des einen Ions stärker als die des anderen. In einer späteren Untersuchung konnte REIN (118) histologisch nach Elektroosmose von Farbstoffen nachweisen, daß die Penetration bis zum unteren Teil des Stratum corneum, aber nicht über dieses hinaus erfolgte. Er schloß daraus, daß diese Grenzfläche im Stratum lucidum zu suchen ist.

ROTHMAN (123) hat dieser Grenzfläche die histologisch-anatomische Bezeichnung "Übergangsschicht" gegeben, womit er den Übergang zwischen verhorn-

ten und nicht verhornten Schichten der Epidermis meint. Histologisch ist diese Schicht nur an Plantae und Palmae zu differenzieren, und zwar betrifft sie hier das Stratum granulosum, Stratum lucidum und die unteren Schichten des Stratum corneum. Die histologisch-anatomische Differenzierung in den übrigen Hautbereichen gelang nicht, weshalb ROTHMAN (123) die unspezifische Bezeichnung "Übergangsschicht" empfiehlt. Er hat sie als eine elektrische Doppelschicht aufgefasst, deren der Hornschicht zugewandte Fläche stark sauer reagieren soll, während die der Basalschicht zugewandte Fläche als schwach alkalisch angesehen wird. Diese Anordnung der Übergangsschicht soll die Beobachtung erklären, daß Anionen nicht penetrieren, während Kationen eine Tendenz zur Durchwanderung der Membran besitzen, aber durch elektrostatistische Kräfte zurückgehalten werden.

Es ist anzunehmen, daß diese Reaktionsverhältnisse der Übergangsschicht dazu dienen, den isoelektrischen Punkt der Eiweiße dieser Schicht zu erhalten. Bei diesem pH ist die Hydrierung der Eiweiße minimal, wodurch sie zu einer Barriere gegen die Penetration von Wasser durch die Haut werden.

4. Die Hautanhangsgebilde

Während die Epidermis eine deutliche Barriere gegen die Penetration von Wasser und wässrigen Lösungen besitzt, stellen die Haarfollikel mit ihren Talgdrüsen, aber auch die Schweissdrüsenausführungsgänge einen Locus minoris resistentiae dar. Hier fehlt die für die Epidermis kennzeichnende elektromotorische Grenzfläche. Darüber hinaus stellen ihre Öffnungen an der Hautoberfläche eine Eintrittspforte für Substanzen dar, die auf das Hautorgan aufgebracht werden.

Im oberen Teil des Follikels findet sich ein freier Raum zwischen Haar und Follikelwand. Dieser Raum enthält Sebum, Hornschuppen und Luft und steht mit dem Talgdrüsenausführungsgang in Verbindung. Substanzen, die im Sebum löslich sind und in den Follikel gelangen, haben leichten Zutritt zu den Drüsen. Die Penetration durch die Talgdrüsen soll nach den Gesetzen der zellulären Permeabilität erfolgen, da hier nur ein einfaches Drüsenepithel vorliegt.

Das Eindringen in den Follikel erfolgt aber nur unter der Voraussetzung, daß die eindringende Substanz die Oberflächenspannung zwischen sich und dem Follikelinhalt genügend herabsetzen kann (Benetzung). Hierzu imstande sind insbesondere lipoidlösliche Substanzen, nicht aber Wasser oder wässrige Lösungen. Es ist deshalb notwendig, die letzteren in einem geeigneten Vehikel

zu inkorporieren, um den Eintritt in den Follikel zu ermöglichen.

Die Situation bei den Schweißdrüsengängen ist etwas anders. Da die Schweißdrüsenausführungsgänge nicht mit einem fettigen Material bedeckt sind, können sie deshalb durch wässrige Lösungen leicht "benetzt" werden. Wird eine solche Lösung auf die Hautoberfläche gebracht, so kommt der Schweiß schließlich in direkte und ununterbrochene Berührung mit der Lösung. Die gelösten Elemente können jetzt in den Drüsengang diffundieren. Die Weite der Schweißdrüsenöffnungen kann aber durch Veränderungen der relativen Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden. Ist diese niedrig, neigen die Gänge dazu, sich völlig zu verschließen (88).

C. DIE RESORPTIONSBARRIERE UND DER RESORPTIONSMECHANISMUS

Wie wir gesehen haben, findet sich am Übergang der verhornten zur unverhornten Epidermisschicht eine Grenzfläche, die die Permeation von Wasser und wässrigen Lösungen verhindert. Diese Eigenschaft hat ihr die Bezeichnung "Resorptionsbarriere" oder "Barrierezone" eingebracht. Ihre elektromotorischen Eigenschaften und ihre histologische Demonstration wurden zuerst durch REIN (118) gegeben und ihre Existenz auch durch spätere Untersuchungen (86) bestätigt. Neuerlich konnte MALI (88) diese Barriere zu Untersuchungszwecken präparieren. Es zeigte sich, daß die Dicke der Barriere an Rumpf- und Sohlenhaut 0,028 mm bzw. 0,32 mm misst. Hieraus ergibt sich aber, daß die Resorptionsbarriere gegenüber früheren Aussagen eine funktionelle, histologische und anatomische Realität darstellt.

Inwieweit aber funktioniert diese Barriere als solche? Daß sie gegenüber Wasser und Elektrolyten undurchlässig ist, wird aus schon besprochenen Eigenschaften ersichtlich. Indessen vermögen Gase (mit Ausnahme von CO) frei durch die Haut zu diffundieren, solange die äussere Spannung höher ist als die innere, d.h. solange die Gesetze der Gasdiffusion erfüllt sind. Auf die Möglichkeit, daß selbst Wasser in Dampfform die Haut durchdringen kann, wird noch eingegangen.

Die Beobachtung, daß lipidlösliche Substanzen die intakte Haut penetrieren, wird nach dem Gesetz von Meyer und Overton dahingehend erklärt, daß die Zellmembranen aus Lipoiden bestehen und daher nur für lipidlösliche Stoffe durchlässig sind. Da aber die Gewebe der unteren Epidermisschicht ein wässriges Milieu besitzen, müssen vollkommen penetrierende Substanzen auch ei-

ne gewisse Wasserlöslichkeit besitzen. Indessen ist das optimale Verhältnis von Lipoid- zur Wasserlöslichkeit, das eine Substanz besitzen muss, um durch die Haut zu dringen, unbekannt. Da die überwiegende Mehrzahl der Substanzen, die mit der Haut in Verbindung kommen, dieses Löslichkeitsverhältnis nicht besitzt, ist der Gebrauch der Bezeichnung "Resorptionsbarriere" nur für praktische Zwecke verwendbar. Es muß daher erneut betont werden, daß die Barriere keine absolute ist. Einige neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß selbst Wasser und Elektrolyte penetrieren können, wenn auch nur in geringen Mengen.

In einer frühen Untersuchung über die Elektroosmose fahndeten REIN (115) nach dem Weg, welchen kataphorisierte Flüssigkeiten durch die Haut einschlagen. Hierzu wählte er eine Farblösung, die drei Voraussetzungen erfüllt: a) diese durfte nicht zu stark an der Oberfläche adsorbiert werden; b) sie mußte kathodisch wandern; c) sie durfte nicht zu rasch im lebenden Gewebe durch Reduktion in ihre Leukoform übergehen.

Hierfür geeignet erwies sich 1% Methylgrün in 80%igem Alkohol. Es ließ sich zeigen, daß die Elektroosmose dieser Lösung hauptsächlich durch die Follikel und Schweißdrüsen erfolgte. Seitdem ist die wichtige Rolle der Anhangsgebilde für die Resorption anerkannt geworden. MacKEE u. a. (86) konnten dies nicht nur bestätigen, sondern auch histologisch den Weg nachweisen, den Substanzen, die bei dem Resorptionsvorgang in diese Gebilde gelangen, zurücklegen. Die Autoren prüften bei einer Reihe von Vehikeln die Penetration gefärbter Testsubstanzen nach verschiedenen Zeitintervallen und stellten fest, daß zunächst die Hornschicht und Follikelmündungen gefärbt wurden, danach die Follikel selbst und schließlich die Talgdrüsen und die umgebende Cutis. Versuche mit Vehikeln, aus denen die Penetration am stärksten gefördert wurde, zeigten ausserdem eine immer intensivere Färbung der unteren Epidermisschichten bis in das Stratum spinosum. Selbst bei vollkommener Penetration blieb eine ungefärbte Schicht bestehen, die der Übergangsschicht von ROTHMAN (123) entsprach, d. h. die Resorptionsbarriere wurde weder von unten noch von oben durchbrochen. Die Autoren schlossen daraus, daß der Weg der Resorption in folgender Weise verläuft: Oberfläche - Follikelostien - an dem Haar entlang in tiefere Follikelabschnitte - Cutis. Die Imprägnierung der unteren Epidermisschichten erfolgte durch ein Aufsteigen des gefärbten Materials aus der Cutis.

Der Nachweis einer transepidermalen und/oder transfollikulären Resorption ist nach WEBER (159) auch dadurch zu führen, daß man der zu untersuchenden Salbe fluoreszierende Stoffe zusetzt. Werden die einzelnen Epidermisla-

gen mit der Abrissmethode durch einen Tesafilm abgetragen, so zeigt sich unter dem Wood-Licht bei transepidermaler Resorption eine gleichmäßige Fluoreszenz in allen Schichten der Epidermis. Bei transfollikulärer Resorption findet sich die Fluoreszenz immer nur auf den Follikel selbst begrenzt.

Den Schweißdrüsen und -drüsengängen konnten MacKEE u.a. (86) keine Bedeutung für das Zustandekommen der Resorption zuschreiben. Gleichartige Versuche an Meerschweinchenhaut, die bekanntlich keine Schweißdrüsen besitzt, ergaben eine ausgezeichnete Penetration, während Versuche an den *Palmae* von Säuglingen eine Penetration vermissen ließen. Auch von HERRMANN u.a. (61), SHELLEY und MELTON (134) ist auf die im allgemeinen unerhebliche Rolle der Schweißdrüsen für die Resorption hingewiesen.

D. METHODEN ZUM NACHWEIS DER PERKUTANEN RESORPTION

Um die vielen Probleme zu lösen, die mit dem Vorgang der Resorption von Substanzen durch die intakte Haut verbunden sind, wurden verschiedene Testmethoden entwickelt. In früheren Jahren war es lediglich wichtig nachzuweisen, ob gewisse Substanzen die Haut zu penetrieren vermögen. Nachdem es bewiesen war, daß die Haut nicht nur für Gase durchlässig ist, interessierte nunmehr die Frage, welche Substanzen penetrieren, und zwar in welchem Ausmaß, mit welcher Geschwindigkeit und auf welche Weise diese Penetration erfolgt. Die zahlreichen Versuchsmethoden, die für dieses Gebiet der experimentellen Dermatologie entwickelt worden sind, haben diese Fragen weitgehend beantwortet. Wegen der ihnen anhaftenden Fehlermöglichkeiten bestand die Notwendigkeit zu einer weiteren Verfeinerung der Methoden, um damit die Aussagemöglichkeit erweitern zu können.

Die am häufigsten geübte Kritik dieser Methoden gründet sich darauf, daß es mit Hilfe dieser Methoden nicht gelingt, die normalen physiologischen Resorptionsvorgänge in der intakten Haut aufzudecken. In besonderem Maße trifft dies bei Versuchen an lebender menschlicher Haut zu. So zeigte sich beispielsweise, daß das alleinige Rasieren der Haut, als Vorbereitung zur Applikation von Testsubstanzen, die oberflächlich liegende Resorptionsbarriere schädigen kann. Durch kräftige Einreibung können andererseits so reichliche Testmaterialien in den Follikeln eingebracht werden, daß hierdurch eine Resorption des Materials vorgetäuscht wird, die größer ist, als dies bei einfacher Auftragung auf die Haut der Fall wäre.

Andere Methoden wiederum sind nur für Tierversuche geeignet. Deshalb sind viele unserer Erkenntnisse über die perkutane Resorption auf solchen Versuchen begründet. In welchem Maße diese Befunde aber auf das menschliche Hautorgan bezogen werden können, ist fraglich.

Im folgenden werden die zumeist gebrauchten Testmethoden kurz besprochen. Weitere Ausführungen über die Methodik werden in anderen Abschnitten gemacht.

Die frühesten experimentellen Ergebnisse über die perkutane Resorption sind entweder durch pharmakologische und toxikologische Systemreaktionen oder durch Harnanalyse nach Applikation der Testsubstanz gewonnen worden. Auch der Nachweis der lokal applizierten Substanz im Blut, in den inneren Organen oder in der Expirationsluft zählten zu den frühzeitig entwickelten Methoden.

Obwohl die qualitativen Ergebnisse dieser Untersuchungsmethoden als weitgehend gesichert anzusehen sind, besonders da sie durch neuere, weiter entwickelte Methoden bestätigt wurden, unterliegen sie verschiedenen Kritiken. So gelingt es notwendigerweise nicht immer, die Resorption kleinerer Mengen einer Substanz nachzuweisen, wenn die jeweilige Analysenmethode eine beschränkte Empfindlichkeit besitzt. Auch läßt sich die Resorption körpereigener Substanzen nicht durch eine Harnanalyse nachweisen. Noch wichtiger ist, daß eine quantitative Harnanalyse eine ausreichende kapilläre Aufnahme der Substanz voraussetzt. Diese Aufnahme wird nicht nur durch innere und äußere Faktoren beeinflusst, sondern auch durch die Affinität der Substanz zum Coriumgewebe. So wird z.B. Salicyl für unterschiedliche Zeitspannen nach seiner Penetration durch die Epidermis an Bindegewebselemente adsorbiert. Während dieser Periode kann eine unbekannte Menge zersetzt werden. Weiterhin können enzymatische Reaktionen in der Haut pharmakologisch aktive Substanzen nach ihrer Epidermispenetration inaktivieren (84). Die Anwendung von Radioisotopen hat diese Fehlermöglichkeiten fast vollkommen eliminiert, indem sich die Radioaktivität der Testsubstanz vom Zeitpunkt der Applikation bis zur Ausscheidung im Urin verfolgen läßt.

Der Nachweis einer im Urin aufgenommenen Substanz kann darüber hinaus auf verschiedenste Weise erfolgen, wie z.B. durch die Analyse der chemischen Eigenschaften, durch kolorimetrische Analysen und biologische Tests. So beschrieb LESLIE-ROBERTS (79) eine Methode für einen kolorimetrischen Nachweis, wobei die Analyse reiner Salicylsäure in wässriger Lösung in drei Stufen erfolgte: a) Hydrolyse der Probe; b) Dampfdestillierung mit nachfol-

gender Ätherextraktion; c) kolorimetrische Berechnung des Destillats unter Zusatz von Eisenchlorid (FeCl_3). Die Säurehydrolyse ist notwendig, um vorhandene diacetische Säuren zu zersetzen, welche eine Farbreaktion mit dem Eisenchlorid verursachen würden, und um die Salicylsäure aus ihrer Konjugierung mit Glykokoll oder Glukuronsäure zu lösen. Daher ist die Methode von SAUERLAND (128) - eine direkte Ätherextraktion - anfechtbar. Die ältere Methode der kolorimetrischen Analyse, die auf einem subjektiven Vergleich mit einer Standardlösung beruht, ist durch die Einführung des photoelektrischen Kolorimeters überholt (101).

NADKARNI u. a. (101) benutzten Phenolsulfonphthalein als Testmaterial um die relative Wirksamkeit verschiedener Salbengrundlagen zu prüfen, da dieser Farbstoff fast vollständig durch die Nieren ausgeschieden wird und sein Vorhandensein im Urin quantitativ genau festgestellt werden kann. Als Beispiel der biologischen Analyse des Urins wären die Untersuchungen von ADAM und KORTING (2) zu nennen, bei denen die perkutane Resorption eines aus *Cochlearia armoracia* L. (Meerrettich) gewonnen ätherischen Öls damit nachgewiesen wird, daß der Urin von Versuchstieren das Wachstum von *Staph. aureus* hemmt, eine Eigenschaft, die den ätherischen Ölen zuzuschreiben ist.

Die Schwierigkeit, kleine Mengen resorbierten Materials nachzuweisen, hat zur Entwicklung empfindlicherer Methoden geführt. Eine der empfindlichsten davon beruht auf der antigenen Eigenschaft der Substanz. So konnten WALZER (156) und später WALZER und SACK (157) eine allergische Reaktion - Erythem und Quaddelbildung - an einer sensibilisierten Hautstelle demonstrieren, und zwar schon innerhalb von 12 bis 20 Minuten nach Applikation eines Baumwollsamenergens. Allerdings beschränkt sich diese Methode auf Substanzen mit antigenen Eigenschaften.

Wahrscheinlich das größte Rätsel im Vorgang der perkutanen Resorption ist der Penetrationsweg von Substanzen durch die intakte Haut. Der Nachweis des Resorptionsweges ist in erster Linie nur histologisch möglich, was dazu geführt hat, daß die Autoradiographie zu einer der wichtigsten Methoden in der experimentellen Dermatologie wurde. Die zugrunde liegenden Prinzipien histologischer Methoden schließen verschiedene Fehlerquellen ein, bei denen es sich größtenteils um die Präparierung von Hautproben zur Untersuchung handelt. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß die applizierte Prüfsubstanz durch die Injektion eines Anästhetikums, durch ein Skalpell oder eine rotierende Stanze während der Exzision in die Tiefe der Haut getragen werden kann. In gleicher Weise ist dies bei der Aufarbeitung des exzidierten Gewebes durch die Mikrotomklinge oder durch Lösungen, die

für die Fixierung, Färbung usw. gebraucht werden, möglich. Fehler dürfen sich weiterhin ergeben durch den Gebrauch von Farbstoffen als Indikatoren, da die Trennung der gefärbten Substanzen von Farbstoff innerhalb der Haut die Regel ist. MacKEE u.a. (86) führten verschiedene Modifikationen der bioptischen und histologischen Technik ein, um diese möglichen Fehlerquellen zu umgehen. Ihre Versuchspersonen erhielten keine Vorbehandlung. Die Haare von Versuchstieren wurden so kurz wie möglich mit Scheren und nicht mit einem elektrischen Rasierapparat geschoren, der die Haut verletzen könnte. Ferner wurde das Anästhetikum ausserhalb des Applikationsortes eingespritzt - Versuchstiere erhielten eine allgemeine Ätheranästhesie und alle Exzisionen wurden mit einem Skalpell durchgeführt, wobei die Exisionslinie wiederum weit ausserhalb des Applikationsortes gezogen wurde. Die Fixierung erfolgte mit gasförmigem Formaldehyd. Auf eine Gegenfärbung wurde verzichtet. Die neueren autoradiographischen Methoden erübrigen selbst Färbungen.

FLESCHE, SATANOVE und BROWN (44) beschreiben eine Methode, bei der sie die exzidierten Hautstücke mit Reagenzien behandelten, die spezifisch für die prüfende Substanz waren ("Spot Test"). So ergibt z.B. verdünntes Eisenchlorid (FeCl_3) bei Anwesenheit von Salicylsäure und ihrer Derivate eine Violettfarbe; 2%iges Aminoantipyrin in 2%igem Natriumcarbonat (Na_2CO_3) mit Zusatz von 2%igem Ferrizyankali ergibt eine Rotfarbe bei Anwesenheit von Phenolverbindungen oder 25%iges Antimonchlorid (SbCl_3) in Chloroform (Carr-Price Test) eine schnell verblassende Blaufarbe mit Vitamin A. Diese spezifischen Reagenzien sollen Bruchteile von Mikrogrammen der resorbierten Substanz nachweisen können.

Eine Abweichung hiervon ist die Methode, bei der die fluoreszierenden Eigenschaften verschiedener Substanzen benützt werden, um die Resorption nachzuweisen. Diese Eigenschaft macht man sich bei der Fluoreszenzmikroskopie zunutze. Das Prinzip der Fluoreszenzmikroskopie beruht auf der Umwandlung unsichtbarer U.V. - Strahlen in einem mikroskopischen Präparat in längere Wellenlängen, wobei eine Fluoreszenz erzeugt wird. Allerdings gelten auch hier gewisse Einschränkungen. Die wichtigste davon beruht darauf, daß das Fehlen einer Fluoreszenz nicht gleichzusetzen ist mit dem Fehlen der geprüften Substanz, sofern ihre Konzentration unterhalb der Fluoreszenzschwelle liegt. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch Eigenfluoreszenz der Haut, die zuerst von BOMMER (13) demonstriert wurde. CORNBLEET und

POPPER (25) demonstrierten eine zunehmende Intensität der Fluoreszenz von der Basalschicht, die selbst infolge ihres Pigmentgehaltes fast keine fluoreszenz besitzt, aufwärts bis zum Stratum corneum. Auch die Papillarschicht fluoresziert nicht, hingegen zeigen die kollagenen und die elastischen Fasern des Coriums eine stark blaue bzw. eine hell gelbgraue Fluoreszenz. Die Intensität dieser natürlichen Fluoreszenz zeigt starke individuelle Variationen. Sie ist im allgemeinen größer bei Menschen als bei Meerschweinchen und Katzen. Die bläuliche Fluoreszenz schränkt die Beweiskraft für eine Resorption bei Substanzen, z.B. Salicylsäure, Benzol usw. ein, die eine ähnliche Reaktion geben. 1938 führte HAITINGER (56) die sogen. Fluorochrome ein, die zur sekundären Fluoreszenz der Prüfsubstanz führen. Für den Nachweis einer solchen fluorochromierten Prüfsubstanz bedient man sich daher ihrer Sekundärfluoreszenz. Einige der gebräuchlicheren Fluorochrome sind Trypaflavin, Auroflavin, Phosphin 3R und Anthracin.

Eine weitere Methode stellt die Autoradiographie dar. Hierbei werden histologische Präparate, die radioaktive Elemente enthalten, mit einem photographischen Film in Kontakt gebracht; dadurch erscheinen Bilder auf einem Negativ. Die Technik der Autoradiographie wurde zuerst von Lacassagne und Lates im Jahre 1924 gebraucht, um die Ablagerung von zugeführtem Polonium im Nierengewebe von Kaninchen nachzuweisen. Obwohl manche der Einschränkungen histologischer Vorgänge auch der Autoradiographie zukommt, ist es möglich, die Resorptionswege fast aller Substanzen festzustellen.

In einer durchgehenden Reihe autoradiographischer Untersuchungen studierten WITTEN u.a. (165, 166) den Resorptionsmechanismus von Thorium X, eines radioaktiven Elements, das von NAEGELI und JESSNER (102) im Jahre 1913 zumeist zur Behandlung von Angiomen in die Dermatotherapie eingeführt worden ist. Die physikalischen Eigenschaften dieses Elements dienen als ein gutes Beispiel für die Prinzipien der Autoradiographie. Thorium X ist Radium²²⁴, ein Isotop von Radium²²⁶. Während der Zeit, in der es sich in stabiles Blei zersetzt, werden vier Alpha-Teilchen abgegeben, die auf einer geeigneten Photoemulsion (verschiedene Arten photographischer Filme) verfolgt werden können. Die Dauer, mit der exzidierte radioaktiv markierte Hautstücke diesen Kernspurenfilmen exponiert werden müssen, variiert nach der Menge des verwandten radioaktiven Elements und nach der gebrauchten Emulsionsart. WITTEN u.a. (165) konnten die Stamm- und Tochterelemente in den Autoradiogrammen dadurch unterscheiden, daß sie alle Spuren in der Emulsion auffingen und die dadurch entstandenen, jeweils charakteristischen Konstellationen verglichen. Würden z.B. vier Alpha-Teilchen während der Zerset-

zung des Thorium X abgegeben und in der Emulsion aufgefangen, dann stellte eine vierzackige Konstellation im Autoradiogramm die Anwesenheit des Stammelements dar, eine dreizackige Konstellation das erste Tochterelement, Thoron usw.

Eine weitere Methode zum Nachweis der Resorption flüssiger, salbenkonsistenter und gasförmiger Körper konnte durch Modifikation der von ALDRICHE und MacCLURE (3) mitgeteilten Bestimmung der Quaddelresorptionszeit (QRZ) entwickelt werden (158). Als Mass der Resorption einer lokal applizierten Substanz wurde hierbei die Resorptionszeit einer im Auftragungsbereich durch intrakutane Injektion von physiologischer Kochsalzlösung erzeugten Quaddel angesehen. Eine Verlängerung oder Verkürzung der QRZ bei haut- und stoffwechselgesunden Versuchspersonen gegenüber den Normwerten weist auf die Permeation der lokal aufgetragenen Substanzen hin. So bewirkte z.B. die Applikation einer Seifenlösung eine Verkürzung der QRZ, während die Auftragung von speziellen Salben zu einer Verlängerung der QRZ führte (158). Allerdings eignet sich diese Methode nur zu orientierenden Untersuchungen an der intakten lebenden menschlichen Haut.

Es bedarf hier einer kurzen Erwähnung über eine Methode, die von FLESCHE, SATANOVE und BROWN (44) mitgeteilt, auf der chemischen Analyse epidermaler Sulfhydrylgruppen beruht. Diese Gruppen befinden sich hauptsächlich in den Zellen, die unterhalb der Resorptionsbarriere liegen, und nach Penetration gewisser Substanzen sich vermindern können. Dieser Vorgang liefert bestimmte qualitative und quantitative Hinweise auf die Resorption, ist aber nur auf Substanzen mit dieser Eigenschaft beschränkt. Im wesentlichen beruht die Methode auf der Entnahme einer Hautprobe, seiner Trocknung bei 35° C bis zur Konstanz und der Entfettung mit Äther. Aus der getrockneten Epidermis werden durch Homogenisierung in Wasser Suspensionen hergestellt. Die Konzentration der Sulfhydrylgruppen wird nach Zusatz von 20 %igem Duponol mit Bennet's Reagenz festgestellt (43).

Eine andere bewährte Methode geht auf HEDIGER (57) zurück. Bei dieser werden die gelösten Testsubstanzen in kleine Glasglocken gefüllt und auf der Haut fixiert. Änderungen der Konzentration der gelösten Substanzen werden durch chemische Analyse nachgewiesen. Eine Abnahme der Konzentration ist gleichbedeutend mit einer Resorption der Substanz, wodurch der Resorptionsgrad ziemlich genau festgestellt werden kann. Der Nachteil dieser Methode ist ihre Abhängigkeit von der Empfindlichkeit der chemischen Analyse. Bei Ablagerung der Prüfsubstanz in der Hautoberfläche wird gleichfalls durch Konzentrationsverminderung eine Resorption simuliert. Von dieser darf abgesehen

werden, wenn die Konzentrationsabnahme deutlich ist und fortdauernd verläuft.

Unter allen angeführten Methoden besitzt die Verwendung radioaktiv markierter Substanzen zum Studium der perkutanen Resorption den größten Wert. Mit dieser Methode ist es möglich geworden, die Resorption selbst kleinster Mengen von Substanzen qualitativ und quantitativ nachzuweisen, und zwar durch Messung ihrer Strahlungsaktivität in der Haut, im Blut und Urin und in den inneren Organen. Auch ist durch das Auffangen von Spuren ihrer Zersetzungsprodukte auf Filmen manches über die Resorptionswege der verschiedenen Substanzen und ihre Resorption bekannt geworden. Als wichtigste Aufgabe für die experimentelle Dermatologie bleibt aber die Schaffung einer einfachen, direkten und einheitlichen Methode, die allen Anforderungen gerecht wird und geeignet ist für Untersuchungen an Mensch und Tier.

E. DER EINFLUSS VON VEHIKELN AUF DIE PERKUTANE RESORPTION

Wir haben gesehen, daß die perkutane Resorption in erster Linie durch die Hautanhangsgebilde erfolgt. Daneben kommt es aber auch zu einer transepidermalen Penetration, die bei bestimmten Substanzen und unter bestimmten Bedingungen zu beobachten ist. Die Fähigkeit einer Substanz, die Haut zu durchdringen und das Maß bzw. die Geschwindigkeit, mit der diese resorbiert wird, sind abhängig von der Wahl des Vehikels. Die große Zahl von Untersuchungen über die Bedeutung von Vehikeln für die perkutane Resorption haben zu einer recht unterschiedlichen Ansicht über den Beschleunigungseffekt des Vehikels auf die perkutane Resorption geführt. ROTHMAN (125) sah sich 1954 nicht veranlaßt, seine schon 10 Jahre zuvor geäußerte Meinung zu revidieren, daß die Penetrationsfähigkeit einer Substanz abhängt von ihrer eigenen physikalischen und chemischen Struktur, dies insofern, als eine Substanz, die die Haut nicht zu durchdringen vermag, auch nicht mit Hilfe irgendeines Vehikels resorbiert werden kann.

Tatsächlich gibt es keinen Anhalt dafür, daß irgendein Vehikel als Transportmittel in die lebende Zelle dient (125). Es ist die Eigenschaft der inkorporierten Substanz, die ihre Resorption bestimmt, was KAHLENBERG (67) als "chemische Affinität" der Substanz zu den Hautgeweben bezeichnet. Andererseits kann die Natur des Vehikels den Grad und das Ausmaß der Resorption be-

stimmen. Eine durch Vehikel herbeigeführte Penetrationssteigerung erfolgt nach den Untersuchungen von MacKEE u. a. (86) auf dem Wege über die Follikel. Es ergab sich in diesem Zusammenhang weiterhin, daß die getesteten Substanzen selbst keinen signifikanten Einfluß auf die Penetration besaßen. Es ergibt sich daraus, daß die penetrationsbeschleunigende Eigenschaft von Vehikeln in ihrer Eigenschaft begründet ist, lediglich die transfollikuläre Penetration zu beschleunigen.

Bevor wir näher auf den Mechanismus dieses Vorganges eingehen, scheint der Hinweis unerläßlich, daß das Vehikel einen Mittler zwischen Follikelwand und der inkorporierten Substanz darstellt. Daraus wird verständlich, daß ein Vehikel seine Wirksamkeit einerseits aus dem Maß, in welchem eine Substanz im Vehikel gelöst werden kann und mit der Geschwindigkeit, mit der diese das Vehikel verlassen kann, bezieht.

Das Vehikel hat zur Aufgabe, die Oberflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Follikelmündung und zwischen Flüssigkeit und Luft so zu reduzieren, daß eine kontinuierliche Oberflächenschicht an der Flüssigkeit-Zell-Grenze zustandekommt. Weiterhin muß das Vehikel eine solche Konsistenz besitzen, daß es leicht in die Follikel eindringt, die Luft verdrängt, um dadurch die inkorporierte Substanz näher und in größerer Menge an die resorbierende Oberfläche heranzubringen. Während frühere Untersuchungen wegen der damals herrschenden Annahme, daß die Lipoidlöslichkeit für die Resorption bestimmend sei, sich hauptsächlich mit der Wirksamkeit verschiedener Salben als Vehikel befaßten, wissen wir heute, daß die Wasserlöslichkeit gleichfalls bedeutsam ist, was dazu führte, daß unsere Vorstellung über die Wirksamkeit von Vehikeln entsprechend geändert worden ist. Es ist nicht gerechtfertigt, die eine Art von Vehikel als "besser" zu bezeichnen als die andere, da der gemeinsame Nenner stets die inkorporierte Substanz ist. Daher muß das Vehikel, das die größte Resorption der einzelnen inkorporierten Substanz bewirkt, als das "beste" für jene Substanz angesehen werden.

Es empfiehlt sich nunmehr die Besprechung der zumeist gebräuchlichen Vehikel. Wie oben erwähnt, wurden die Salbengrundlagen am ehesten untersucht. Salben enthalten zumeist Fette, die nach ihrer Herkunft in Tier-, Pflanzen- und Mineralfette eingeteilt werden. ELLER und WOLF (37) haben gezeigt, daß Tierfette in stärkerem Maße resorbiert werden als Pflanzen- oder Mineralfette. Allerdings kam man auf Grund zahlreicher Untersuchungen über die Wirksamkeit der Salben als Vehikel für verschiedene Substanzen zu widersprechenden Ergebnissen. SAUERLAND (128) z. B. zeigte, daß Methyl-

salicylat, eine an sich schlecht resorbierbare Substanz, schneller aus Vaseline resorbiert wird als aus Lanolin. anhydric., während ein Monoglykolester der Salicylsäure ("Spirosol"), welcher leicht resorbierbar ist, schneller aus Lanolin. anhydric. als aus Vaseline resorbiert wird. Die Resorption beider Substanzen aus Adeps suillus war schlecht. Aber BLISS (12) fand, daß Adeps suillus die wirksamste Grundlage für die Resorption von Methylsalicylat sei. BROWN und SCOTT (16) behaupten, daß Methylsalicylat in gleichen Massen resorbiert wird aus Adeps suillus, Petrolatum und Lanolin. anhydric. WALZER und SACK (157) benutzten die Resorption eines Allergens (Baumwollsaamen) als Kriterium, und konnten keinen Unterschied im Grad der Resorption aus Petrolatum oder Lanolin. anhydric. feststellen. Für die Bewertung dieser Ergebnisse kommen mehrere Faktoren in Betracht. Am wichtigsten ist die inkorporierte Substanz und ihre relative Löslichkeit im Vehikel. Außerdem spielen Temperatur, der Zustand der gewählten Hautareale, die Applikationsstelle und -größe sowie Geschlecht und Alter der Versuchsperson hier mit. NADKARNI u. a. (101) konnten einen merklichen Unterschied im Resorptionsgrad unter verschiedenen Altersklassen und zwischen den beiden Geschlechtern feststellen.

Andere Untersucher, wie KIONKA (71), NAKAGAWA (103) und HERMANN (60), haben gezeigt, daß die Alkalisierung einer Salbe zu erhöhter Resorption der inkorporierten Substanz führt. Diese Befunde werden von WALZER und SACK (157) bestätigt, wenngleich der Grund dieser Wirkung nicht erklärt werden konnte.

Mineralfette sind als Vehikel für wasserlösliche Substanzen nicht geeignet, weil sie zu wenig Wasser aufnehmen. Dieser Nachteil kann überwunden werden durch Mischung mit einer hygroskopischen Salbe. Manche vielfältig gebrauchten Vehikel, z. B. Unguentum molle und Eucerin, stellen solche Mischungen dar, die eigentlich Emulsionen sind. Es wurde früher angenommen, daß durch die Kombination von hydrophilen mit lipophilen Salben als Grundlage die Resorption einer inkorporierten Substanz weitgehend gefördert werden konnte. Diese Kombinationen sind entweder Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsionen. MONCORPS (97) hat erstmalig die Resorption der Salicylsäure aus verschiedenen Grundlagen verglichen. Er fand, daß eine kombinierte Öl-in-Wasser-Emulsion (ein Mucilago mit 50 % Fett) und Wasser -in-Öl-Emulsion (Eucerin) einer Wasser-in-Öl-Emulsion allein überlegen war. Beide Emulsionen waren Lanolium, Petrolatum und Adeps suillus vorzuziehen. UNNA und FEY (154) zeigten, daß eine Wasser-in-Öl-Emulsion nur gering in die Follikel penetriert und die Penetration um so größer ist, je hydrophiler die Emulsion.

ZHEUTLIN und FOX (168) demonstrierten eine weit größere Abgabe wasserlöslicher Substanzen aus Öl-in-Wasser-Emulsionen als aus Salben oder Wasser-in-Öl-Emulsionen. Aber STRAKOSCH und CLARK (143) konnten keinen Unterschied finden im Resorptionsgrad der Sulfonamide aus Öl-in-Wasser-Emulsionen oder aus Wasser-in-Öl-Emulsionen. Ein ähnlicher Befund wurde von LAUG u. a. (77) für Quecksilber berichtet. In Untersuchungen mit Radioisotopen konnte LOHAUS (81) keine größere Resorption von markierter Phosphorsäure ($\text{H}_3\text{P}^{(32)}\text{O}_4$) aus Eucerin als aus wässrigen Lösungen feststellen, KUTZIM (74) fand eine größere Resorption von Natriumjodid (NaI^{131}) aus Vaseline als aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion.

Es wird heute angenommen, daß im allgemeinen einem Vehikel nach der Art der Emulgierung keine Überlegenheit zuzuschreiben ist. Manche dieser Emulsionen aber enthalten sogen. "wetting agents", die nachweislich einen merklich fördernden Effekt auf die Resorption ausüben. Ein "wetting agent" ist eine Substanz, die die Oberflächenspannung herabsetzt. Sein Molekül besteht aus hydrophilen und hydrophoben Gruppen, die seine Orientierung an einer Oberfläche bedingen. Obwohl Fettsäuren auch eine Oberflächenaktivität aufweisen, sind sie relativ unlöslich in Wasser, während "wetting agents" sehr löslich sind. Sulfonierte Ester von Alkoholen und dibasischen Säuren haben die größte Benetzungsfähigkeit. Wie bereits erwähnt, hängt die Wirksamkeit eines Vehikels, die transfollikuläre Resorption zu fördern weitgehend von seiner Fähigkeit ab, die Oberflächenspannung herabzusetzen, um damit eine kontinuierliche Oberflächenschicht an der Flüssigkeit-Zell-Grenze zu schaffen. Die Eigenschaften der "wetting agents" scheinen diese Anforderung zu erfüllen. So konnte DUEMLING (32) die erhöhte Penetration von verschiedenen Fetten und ammoniiertem Quecksilber in Salbengrundlagen nach Zusatz eines "wetting agent" nachweisen. Dieser Befund wurde von LAUG u. a. (77) bestätigt. MacKEE u. a. (86) beobachteten eine erhöhte Penetration nach Hinzufügung eines "wetting agent" in ihre wässrigen Lösungen. Andererseits konnten SHELLEY und MELTON (134) keinen fördernden Effekt auf die Histaminresorption finden, auch nicht STRAKOSCH und CLARK (143) für die Sulfonamidresorption. WALZER und SACK (157) erhielten schlechte Resultate mit "wetting agents" als alleinige Vehikel für Eiweissallergene. Es gibt genügend Hinweise dafür, daß die "wetting agents" eine fördernde Wirkung auf die Resorption ausüben. Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen "wetting agents" in ihrer Wirksamkeit. LUDUENA u. a. (84) konnten zeigen, daß - während zwei Arten von Aerosol "wetting agents" mit Vehikeln von MacKEE u. a. (86) die Resorption be-

schleunigten - die Einschliessung eines anderen Aerosols in diese von MacKEE u. a. verwandten Vehikel sie unwirksam machten und außerdem zu Reizungen an der Kaninchenhaut führten.

Nach den Befunden von MacKEE u. a. (86) scheint es gesichert, daß eine stärkere Resorption erzeugt werden kann, wenn andere Substanzen dem Vehikel zugesetzt werden. Bei diesen Substanzen handelt es sich um organische Lösungsmittel, sogen. "solubilizers" oder "Lösungsvermittler", die die Löslichkeit erhöhen und "coupling agents" (Substanzen, die die Eigenschaft besitzen, homogene Mischungen zu schaffen aus Substanzen, die sonst nicht mischbar sind. Als Beispiel: Antipyrin).

Organische Lösungsmittel (Äther, Chloroform, Saponine usw.) können die Permeabilität der Haut durch Zerstörung des Lipoidrahmens der Zellmembranen steigern, so daß eine erhöhte Resorption aus wässrigen Lösungen sowie aus allen anderen Vehikeln erfolgt. Die Resorption wird auch gewissermaßen als Folge einer Auflösung von Oberflächenfetten und von Sebum im Follikel gefördert. MacKEE u. a. (86) konnten keine größere Penetration aus Propylenglykol (einem Lösungsmittel) finden als aus Salbengrundlagen. Verschiedene Kombinationen von Lösungsmitteln, "wetting agents", Lösungsvermittlern und Wasser förderten aber die Resorption mehr als wässrige Lösungen, Lösungsmittel oder Salben allein. LUDUENA u. a. (84) untersuchten die Wirksamkeit der Glykolreihe und fanden, daß die Resorption von Adrenalin HCl und gewissen Cholinestern aus Diäthylenglykolmonäthyläther ("Carbitol"), Propylenglykol oder Äthylenglykol nur schlecht erfolgte. Diese war aber stark erhöht nach Zusatz von Oktylalkohol. Die Resorption von Penicillin-Natrium aus einer Mischung von Iktylalkohol, "Carbitol" und "Carbowax" (eine Mischung von Polyäthylenglykolen) war nicht nachweisbar. Andererseits konnten NADKARNI u. a. (101) eine größere Resorption von Phenolsulfonphthalein aus "Carbowax" als aus Petrolatum nachweisen.

SULBERGER (86) sagte in seiner Besprechung der Vorteile der Vehikel, die "wetting agents", organische Lösungsmittel und Lösungsvermittler gegenüber den früheren Salbengrundlagen enthalten: "...wenn man gewisse Substanzen, die lipophile Gruppen und eine Oberflächenaktivität besitzen, mit Wasser und einem guten organischen Lösungsmittel mischen kann, und löst dann eine Substanz in dieser Mischung, so findet sich diese Substanz in der Wasserphase sowie in anderen Phasen eng miteinander vermischt oder gegenseitig gelöst. Es scheint, daß solche Mischungen die fettige und ölige Barriere penetrieren können, sowie alle anderen Penetrationsbarrieren in der normalen Haut".

Aus allem Gesagten ist zu schließen, daß die Wahl eines Vehikels hauptsächlich von der Art der zu inkorporierenden Substanz abhängt. Die Substanz muß eine gute Löslichkeit im Vehikel haben, muß aber auch leicht abgegeben werden können. Seitens des Vehikels gibt es nach ROTHMAN (125) nur eine allgemeine Regel, die besagt, daß ein Vehikel, das fettige Substanzen enthält, selbst geschmeidig sein soll.

F. DIE RESORPTION VERSCHIEDENER GRUPPEN VON SUBSTANZEN

1. Wasser

Die Frage der Wasserpermeabilität der intakten Haut stellt eine der wichtigsten im Studium der perkutanen Resorption dar. Die Wirkung der Resorptionsbarriere gegenüber der Penetration von Wasser aus der Hornschicht in die unteren Epidermisschichten ist größtenteils unbekannt. Die Meinung, daß solange die Reaktionsverhältnisse beiderseits der Barriere die Barriere-Eiweiße in ihren jeweiligen isoelektrischen Punkten erhalten und so ihre Hydrierung verhindern, dient gleichzeitig dazu, die Barrierewirkung zu erklären. ROTHMAN (124) hat die Vermutung geäußert, daß die Wasserimbibition des Keratins durch die saure Natur (pH 5,5) der Hornschicht erleichtert wird. Diese Eigenschaft der Wasseraufnahme geht in den unterhalb der Hornschicht liegenden Schichten verloren, wo das pH bis 7,4 reichen kann. Er behauptet, daß das Stratum lucidum und Stratum granulosum die Hauptbarriere gegenüber der Wasserpenetration darstellen. Im Gegensatz hierzu schreiben BURCH und WINSOR (17) diese Funktion der Hornschicht zu. BERENSON und BURCH (11) vertreten die Meinung, daß das Keratin nur als eine Matrix für Lipide oder Lipoproteine dient, die selbst die eigentliche Wasserbarriere sind, wenn gleich auch eine gewisse Barrierewirkung der Hornschicht der Sohlen- und Handflächenhaut zugegeben wird. Allerdings ist die Annahme nie bestätigt worden, daß die Hornschicht im allgemeinen eine Barrierefunktion besitzt. Neuere Untersuchungen (88, 148) haben die Situation etwas geklärt. MALI (88) konnte zeigen, daß die Permeabilität einer isolierten Epidermis-Membran, die auf der einen Seite mit Wasser oder Wasserdampf, auf der anderen Seite mit Luft mit relativer Luftfeuchtigkeit von 0% in Berührung war, etwa $0,5 - 0,6 \text{ mg/cm}^2 - \text{Stunde}$ (Rumpfhaut) und $3,0 \text{ mg/cm}^2 - \text{Stunde}$ (Sohlenhaut) betrug. Diese Werte veränderten sich weder nach 10 min. Behandlung des Stratum corneum mit Äther noch nach Entfernung des Stratum

corneum mit Hilfe der Abrissmethode oder nach 24-stündiger Mazeration der Haut in Wasser und nachfolgender Entfernung von Stratum corneum und Stratum spinosum. Dabei wurden Stratum corneum und Stratum spinosum aus entgegengesetzten Richtungen entfernt. MALI schloß daraus, daß die Wasserbarriere zwischen Hornschicht und Stachelzellschicht liegt. Im Bereich der Sohle schließt sie auch das Stratum compactum corneum ein. Versuche mit präparierten Barriermembranen wurden unternommen, die folgende interessante Ergebnisse lieferten:

- a) Vergleiche von follikelreichen und -armen Membranen zeigten keine Diffusionsunterschiede, d.h. die Follikel spielen höchstens eine geringe Rolle beim Wassertransport.
- b) Die Permeabilität der Barriere der Sohle schien größer als die der Rumpfhautbarriere.
- c) Das Durchtreten von Wasser durch die Sohlenhaut gehorchte den Diffusionsgesetzen für Gase. Die kalkulierte Wasserdampfmenge, die durch die Epidermis unter Gebrauch der Schweißdrüsen allein transportiert wurde, entsprach den experimentell gewonnenen Werten. Es ist daher anzunehmen, daß die Wasserpenetration ausschließlich durch die Schweißdrüsen erfolgte. Eine transepidermale Penetration spielt hier keine Rolle, nicht wegen der Hautdicke, sondern wegen der Barrieredicke.
- d) Die Diffusion durch die Rumpfhaut gehorcht den Gasdiffusionsgesetzen nicht. Der kalkulierte Transport entsprach den experimentellen Werten nicht, wohl aber denen bei lebender menschlicher Haut. Es ist zu vermuten, daß durch Entfernung der Epidermis die Schweißdrüsen schrumpfen. Die Gesamtwasserpermeabilität der Rumpfhaut ist deshalb die Summe der Permeation durch Schweißdrüsengänge und die transepidermale Permeabilität.
- e) Die transepidermale Penetration durch die Rumpfhaut ist innerhalb gewisser Grenzen dem Dampfdruckgefälle über der Membran proportional und invers proportional ihrer Dicke. Die gewonnenen Daten über den Wasserverlust bei verschiedenen Temperaturen weisen darauf hin, daß diese Penetration im Sinne der sogen. "aktivierten Diffusion" (9) erfolgt, d.h. daß die Wassermoleküle die kleine Lakunen, die zwischen den Langkettenpolymeren der Barriere freibleiben, vereinzelt permeieren. Diese Polymere sind für Wasser schwer permeabel, durch ihre thermale Bewegung aber werden Lücken geschaffen, durch die die Wassermoleküle hindurchtreten. Je höher die Temperatur, desto größer ist die Möglichkeit, daß sich ein Wassermolekül in der Gegend einer dieser Lücken befindet. Umso schneller erfolgt die Permeation des Wassermoleküls.

Im ganzen ist folgendes zu sagen: Daß Wasser durch die lebende Haut von außen penetrieren soll, ist theoretisch kaum zu leugnen. Wir wissen, daß eine Penetration von innen nach außen transepidermal ständig stattfindet, die sogen. "insensible Perspiration". Es gibt keinen Grund, weshalb eine Penetration nicht auch in umgekehrter Richtung verlaufen soll. Der Begriff der "irreziproken Permeabilität" (160) gilt wohl für Froschhaut, ist aber nie für Menschenhaut bewiesen worden. Die obengenannten Untersuchungen und auch neuere, mit Wasserstoff-Isotopen vorgenommene Untersuchungen (110, 149) bestätigen die Annahme, daß die Haut nicht absolut undurchlässig für Wasser ist. Die bestimmende Rolle der Schweißdrüsen ist aus den schon besprochenen Gründen (S. 7) zu erwarten. Es sind aber die Verhältnisse in der Barrierezone, die noch unklar sind. Man versucht, die Barriere Wirkung dadurch zu erklären, daß solange der isoelektrische Punkt der Eiweiße der Barrierezone erhalten ist, ihre Hydrierung auf ein Minimum beschränkt bleibt. Im Gegensatz hierzu versucht die Theorie der "aktivierten Diffusion" zu erklären, wie Wassermoleküle die Barriere zu durchdringen vermögen. Zweitens spielt der Zustand der Zellmembranen eine wichtige Rolle. Die Annahme von ROTHMAN (124), daß Entfettung der Haut durch organische Lösungsmittel zu einer gesteigerten Resorption führt, ist neuerlich wieder bestätigt worden (88, 148). Kommt es aber dadurch zu einer Zerstörung der Zellmembranen (Rothman) selbst oder zur Auflösung der Fettdepots in der Barriere (Szakall)? MALI (88) konnte elektronenmikroskopisch keine Unterschiede zwischen unbehandelten und entfetteten Barriermembranen feststellen. Die Frage der Natur und Lokalisierung von Fetten in der Barrierezone ist noch nicht völlig beantwortet.

Schließlich gibt es Hinweise (88, 110), daß Wasser die Barriere als Dampfpermeieren soll. Diese Annahme wird unterstützt durch die Kenntnis, daß die Haut permeabel ist für Gase, obwohl die Permeabilität einer Membran für Gase nicht immer dieselbe für Wasserdampf ist (109). Diese Frage bedarf einer weiteren Bearbeitung.

2. Elektrolyte

Die Einführung verfeinerter radioisotopischer Untersuchungen im vergangenen Jahrzehnt hat zu neuen Kenntnissen über die Elektrolytresorption geführt, insbesondere über die Barrierefunktion. Die älteren Untersuchungen von KALLLENBERG (67), GÜNTHER (53) und CRIPPA (26) konnten eine deutliche Durchlässigkeit der Haut für einige wässrige Salzlösungen konstatieren. Ihre Methoden waren aber umstritten. So war BÜRGI (18) der Meinung, daß ei-

ne Permeation von Elektrolyten außer aus stark hypertonischen Lösungen nicht stattfindet. V. CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LABAUME (27) hielten eine Resorption durch die intakte Haut für unwahrscheinlich, obwohl die Möglichkeit einer Penetration wässriger Lösungen durch die Anhangsgebilde seit REIN (115-118) anerkannt worden ist. Jedenfalls ist aus bisher gewonnenen Daten zu schließen, daß die Resorption von Elektrolyten aus wässrigen Lösungen nur sehr gering ist (125), was nach den oben beschriebenen Voraussetzungen für die Penetration durch Follikel und Schweißdrüsen zu erwarten ist. Es ist deshalb überraschend, daß einige neuere autoradiographische Untersuchungen (164-166) auf eine transepidermale Penetration hindeuten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen müssen eine weitere Bestätigung erhalten, wobei die Wirkung von Radioisotopen auf die Epidermis in gleicher Weise einer Bearbeitung bedarf. So ist es z.B. vorstellbar, daß der ionisierende Effekt der Strahlung auf die Epidermiszellen erhöhte Penetration herbeiführt.

Von allen Elektrolyten ist das Jodid am häufigsten untersucht worden (30, 54, 96, 112, 150). Die Gründe dafür sind vielfach. Zunächst war die Feststellung einer perkutanen Jodidresorption zugunsten der balneologischen Jodtherapie erforderlich. Darüber hinaus ist Jod leicht im Blut und Harn nachweisbar und seine Stoffwechselwege sind gut bekannt. Letzteres gewinnt an Bedeutung bei Untersuchungen mit Radioisotopen, da man fast 100 % einer peroral applizierten I^{131} -Dosis durch seine Radioaktivität im Urin und in der Schilddrüse nachweisen kann (150). Außerdem eignet sich das I^{131} zur Untersuchung wegen seiner leichten Identifizierung als Gamma-Bestrahler und wegen seiner relativ kurzen Halbwertszeit von acht Tagen (150).

Bis zu den Untersuchungen von TRAUBE-MENGARINI (151) wurde die perkutane Jodresorption abgelehnt (41, 119). NYIRI und JANNITTI (107) haben die früheren Untersuchungen über Jodresorption zusammengefaßt. Während die älteren Versuchsmethoden für quantitative Bestimmungen kaum zu verwerten sind, lassen sich kleinste Mengen resorbierten Jodes durch die radioaktive Indikatormethode nachweisen. Die Untersuchungen mit diesen Methoden haben folgende Ergebnisse geliefert:

- a) Eine Penetration von I^{131} durch Tier- und Menschenhaut ist durch seinen Nachweis in der Schilddrüse und im Urin sowie durch Autoradiographie festzustellen (30, 54, 96, 150).
- b) Die durch die Haut resorbierte Menge stellt nur einen Bruckteil der applizierten Dosis dar. TAS und FEIGE (150) konnten etwa 0,3 % der auf die Handfläche aufgetragenen I^{131} -Lösung in der Schilddrüse nachweisen und nur 0,46 % in zwei 24-stündigen Urinproben. Die Resorption

durch die Unterarmhaut war besser, sie betrug ca. 2% der applizierten Dosis. Andere Untersuchungen an Menschen und Tieren bestätigen diese Werte (30, 54).

- c) Autoradiographische Studien (96) zeigten eine Ablagerung von I^{131} im Stratum corneum oder im Haarfollikel einhergehend mit der Bildung eines "Jod-Depot" innerhalb der Haut und dem allmählichen Schwinden des Jods durch Resorption oder Abgabe an die Luft.
- d) Es wurde die Frage aufgeworfen, ob die Penetration des Jods als Ion oder als Molekül erfolgt. HAGMÜLLER, HELLAUER und SPITZY (54) konnten feststellen, daß obwohl Jodid nur in Spuren penetriert, die Resorption des Jods etwa das Zwölfwache betrug. Sie schreiben dieses Ergebnis ihren Befunden zu, die zeigen, daß Jod etwa 42-mal besser in der Haut haftet als Jodid und nach der Applikationszeit weiter resorbiert wird. Bei einem pH über 7 besteht keine Umwandlung des Jodids in Jod, da aber der Schweiß sauer reagiert, wird eine Umwandlung innerhalb der Schweißdrüsengänge mit nachfolgender Resorption des Jodmoleküls möglich (150).
- e) Es wurde festgestellt (54), daß in einer isotonischen Badelösung die Änderung der Jodidkonzentration - von $10\mu\text{g/ml}$ auf $20000\mu\text{g/ml}$ - keinen Einfluß auf die Jodidresorption hat. Nach Meinung von HAGMÜLLER, HELLAUER und SPITZY (54) spricht die Unabhängigkeit der Jodidaufnahme vom Gehalt der Badelösung gegen eine Zellfunktion beim Jodidtransport und für eine einfache Diffusion.

Die Resorption von radioaktiv markiertem Sulfat ist mehrmals nachgewiesen worden (14, 15, 28, 29, 31, 144, 145, 152). Die Prüfung der Radioaktivität erfolgte im Harn, da die des Blutes sich als weniger geeignet erwies (14). Wieviel des resorbierten Sulfats unverwertet ausgeschieden wird, ist schwer zu sagen. BÖNI u.a. (15) rechneten damit, daß ca. die Hälfte der aufgenommenen Menge im Körper verwertet wird. Jedenfalls ist die perkutane Resorption gering, kaum mehr als 2-3% pro Stunde der applizierten Lösung (14, 15). Der Befund (15), daß der Harn von Versuchspersonen nach drei bis vier Wochen noch eine Radioaktivität zeigte, deutet auch auf ein "Hautdepot" für Sulfat hin. Unter diesem Aspekt haben DREXEL und DIRNAGL (31) die Sulfatresorption autoradiographisch untersucht. Das Versuchsmaterial wurde aus einer Unterarmfläche excidiert, die einstündig in einem mit radioaktivem Sulfat markierten Bad exponiert worden war. Alle Präparate zeigten eine vermehrte Schwärzung in den Haarfollikeln und dem unmittelbar umgebenden Gewebe. Die zweite Prädilektionsstelle waren die subpapillären Gefäße. Es wurde gleichzeitig festgestellt, daß die Nachresorption nach Beendigung des

Bades die Sulfataufnahme während des Bades um ein Vielfaches überstieg. Dieses Phänomen findet seine Erklärung in autoradiographischen Studien. Nach einer Stunde zeigte sich die Aktivität um die subpapillären Gefäße, weshalb anzunehmen ist, daß dieses Gefäßnetz an der Resorption maßgeblich beteiligt ist. Für die langdauernde und ausgiebige Nachresorption ist andererseits die Ablagerung in den Haarfollikeln und das Eindringen in das umgebende Gewebe von Bedeutung. Über diesen Weg werden offensichtlich auch tieferliegende Gefäße zur Sulfatresorption herangezogen. Die Autoren konnten weiterhin feststellen, daß die Aufnahme proportional zur Konzentration des Sulfats im Badewasser verläuft.

Eine interessante Reihe von Untersuchungen über die Ausscheidung von radioaktivem Sulfat durch die Haut wurde von LOTMAR (83) vorgenommen. Diese hat Kaninchen eine isotonischen Natriumsulfat ($\text{Na}_2\text{S}^{(35)}\text{O}_4$)-Lösung i. v. injiziert und einrasiertes Bauchhautareal mit einem mit Wasser gesättigten Gazelappen bedeckt. Schon nach einer Stunde besaß der Gazelappen Radioaktivität, woraus geschlossen wurde, daß das Sulfat durch die Haut ausgetreten war, und, da die Kaninchenhaut keine Schweißdrüsen besitzt, die Penetration transepidermal erfolgt sein mußte.

Die Resorption von radioaktiv markiertem Phosphat-Ion durch Tier- und Menschenhaut war bereits 1943 bekannt (62) und ist neuerlich bestätigt worden (81, 144, 164). LOHAUS (81) konnte die Resorption von kleinsten Mengen einer wässrigen Phosphorsäurelösung ($\text{H}_3\text{P}^{(32)}\text{O}_4$) schon 15 Minuten nach der Applikation nachweisen, was darauf hindeutet, daß das Phosphat-Ion selbst aus hoch verdünnten wässrigen Lösungen durch die Haut aufgenommen werden kann. Die Phosphatresorption durch Tierhaut wurde auch von STÜTTGEN und BETZLER (144) nachgewiesen. WITTEN u. a. (164) haben die Resorption durch Menschenhaut demonstriert und autoradiographisch die Anhäufung von Radioaktivität nicht nur in Haarfollikeln und Schweißdrüsen, sondern auch in der Epidermis nachgewiesen.

Untersuchungen über die Kochsalzresorption haben weniger Erfolg gehabt. BÜRGI (18) konnte nur die Resorption von Spuren einer Kochsalzlösung feststellen, und zwar nur aus Lösungen hoher Konzentrationen. Auch ANTINOBIN (6) und CRIPPA (26) konnten lediglich eine Spurenresorption feststellen.

Die Resorption von radioaktiv markiertem Chlorid (Cl^{36}) aus einer n/10 Kaliumchloridlösung durch die Kaninchenhaut ist neuerlich von LOTMAR (83) festgestellt worden. Im allgemeinen aber eignet sich das Chloridradioisotop zur Untersuchung am Menschen wegen der sehr kurzen Halbwertszeit von acht-

unddreißig Minuten nicht. Hinweise über Untersuchungen mit radioaktivem Natrium finden sich nur spärlich. JOHNSTON und LEE (65) haben die Resorption von mit radioaktivem Natrium markierten Kochsalzlösungen in verschiedenen Salbengrundlagen geprüft. Eine Radioaktivität war im Urin drei, zehn und zwanzig Stunden nach der Applikation feststellbar. Das rasche Verschwinden der Radioaktivität weist aber eher auf eine Beeinflussung der Penetration durch das Einreiben der Salbe in die Haut hin. Eine Resorption des Natriumradioisotops wurde neuerlich durch Kaninchen- und Meerschweinchenhaut nachgewiesen, nicht aber durch Menschenhaut (106).

Die alten Befunde von KAHLENBERG (67), daß eine wässrige Borsäurelösung (4%ig), nicht aber Borsäuresalze, durch Menschenhaut resorbierbar sind, wurde vor kurzem nachgeprüft (45). FREIMUTH und FISHER (45) konnten eine Resorption von 5%iger Borsäurelösung bestätigen, aber auch die einer 8%igen Natriumboratlösung (Borax), was KAHLENBERG (67) selbst leugnete.

3. Hormone

Die perkutane Behandlung mit Sexual- und Nebennierenrindenhormonen hat einen wichtigen Platz in der modernen Hormontherapie eingenommen. Die Ursache dafür ist zweierlei: Es besteht nicht nur die Möglichkeit einer lokalen Behandlung am Applikationsort, sondern auch einer systematischen durch Erhöhung des Hormonspiegels im Blute.

Die Kenntnis, daß die natürlichen (Östron, Östradiol) und künstlichen (Stilböstrol) Follikelhormone perkutan aufgenommen werden können, ist längst bekannt (39, 49, 66). ZONDEK (169) konnte die Penetration von Östron durch die einseitige Vergrößerung einer solcherart behandelten Brustwarze feststellen. Weiterhin wurde gezeigt, daß eine mit Östroglandolsalbe behandelte Brustwarze schneller wächst als eine unbehandelte (63). Die Fähigkeit verschiedener Sexualhormone, diesen sogen. "Nipple Test" auszulösen, wurde durch JADASSOHN, UEHLINGER und MARGOT (63) untersucht. Die männlichen Sexualhormone (Testosteron, Androsteron u. a.) sind in wässrigen Lösungen gleich wirksam. Reine Hodenextrakte waren aber ganz unwirksam. Allen waren die weiblichen Hormone überlegen. Wässrige Lösungen erwiesen sich als zweimal wirksamer als ölige Lösungen. Da subkutane Injektionen mit androgenen Hormonen keine Warzenvergrößerung erzeugten und die einseitige Applikation nur zur Vergrößerung der behandelten Brustwarze führte, war auf einen lokalen Effekt zu schließen. Im Gegensatz hierzu führte die einseitige Applikation weiblicher Hormone zur beidseitigen Brustwarzenvergrößerung, d. h. zu einem systematischen Effekt. DUNAIF und FINERTY (34) konnten diesen

lokalen Effekt bestätigen, aber auch dessen Hemmung, wenn die resorbierten Östrogenmengen ausreichen, um systematische Erscheinungen zu erzeugen. Sie schlossen daraus, daß diese Hemmung eine Folge der systematischen Resorption war, im Gegensatz zum reinen lokal reizenden Effekt. Andere Untersuchungen (52, 85) konnten diese Annahme nicht bestätigen. MacBRYDE (85) hat gleichzeitig eine Brustdrüsenvergrößerung und systematische Erscheinungen nach Applikation einer Östrogensalbe nachgewiesen.

Die eben besprochenen Untersuchungen von JADASSOHN u. a. (63) zeigten, daß die lokale Applikation von Nebennierenrindenhormonen (Androsteron, Corticosteron) eine Brustwarzenvergrößerung auslösen kann, was als Bestätigung für die Rolle der Nebennieren als extragenitaler Sexualhormonbildner gewertet wird. Von viel größerer Bedeutung war der Nachweis der perkutanen Resorption der Blucocorticoidhormone, der erst vor einigen Jahren mit Hydrocortison gelang (50, 90, 132). Bis zum Jahre 1955 konnte keine Resorption von Hydrocortison durch die intakte Haut festgestellt werden (137, 138, 139, 167), obwohl die klinische Wirksamkeit lokaler Hydrocortisontherapie bei verschiedenen entzündlichen Dermatosen erkannt war (92, 121, 146, 147). SMITH (138) hat diese ergebnislosen Untersuchungen zusammengefaßt. In seinen eigenen Untersuchungen konnte er weder eine Änderung der peripheren Eosinophilenzahl nach Applikation einer Hydrocortisonacetatsalbe bei Gesunden und Dermatitispatienten (137) noch eine Änderung der 17-Ketosteroid- und 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung im Urin nach Applikation einer Hydrocortisonsalbe (freier Alkohol) feststellen (139). Im Gegensatz dazu konnten TSCHAN und ADONI (153) eine Herabsetzung der Eosinophilenzahl bei Patienten feststellen, die eine Ausgangszahl von mindestens 100 Eosinophilen/cmm hatten, dies innerhalb von vier Stunden nach Applikation einer 0,5%igen Meticortelonsalbe auf ein Viertel der Körperoberfläche. WITTEN, SHAPIRO und SILBER (167) prüften die Hydrocortisonresorption mittels des Silber-Porter Tests und mußten eine Aufnahme des lokal applizierten Hydrocortisons auf Grund seines negativen Ausfalls ablehnen.

MALKINSON und FERGUSON (90) untersuchten die Resorption einer radioaktiv markierten (4-C^{14}) Hydrocortisonsalbe und konnten Radioaktivität im Urin der Versuchspersonen feststellen. Die größte Radioaktivitätsausscheidung erfolgte in der zweiten 24-stündigen Urinprobe, während niedrige Mengen während der sechstägigen Versuchsperiode feststellbar waren. Diese Art der Ausscheidung gestattete die Annahme einer Depotbildung, wahrscheinlich in der Haut, aus der kontinuierlich kleine Hormonmengen freigegeben werden.

Autoradiographische Studien an nicht pathologisch veränderter Haut (132) zeigten eine ziemlich schnelle Resorption des Hydrocortisons: Nach einer

Stunde war das radioaktive Material auf die ganze Epidermis verteilt, mit Anhäufung an der Oberfläche. Nach der zweiten Stunde war die Anhäufung schon in der Basalschicht nachzuweisen und nach sechzehn Stunden war das gesamte Material aus dem Hautorgan verschwunden. Der Resorptionsverlauf konnte durch zwei- oder sechsstündige Salbenapplikation nicht beeinflusst werden, d.h. sobald die Penetration erfolgte, verlief die Resorption kontinuierlich. Weiterhin schien es, daß die transfollikuläre Penetration die trans-epidermale nicht übertraf. Von Bedeutung war die Feststellung, daß das Zeitintervall, das vergehen mußte, bis die Basalschicht eine maximale Konzentration erhielt, dem Zeitintervall entsprach, das als optimal für die anti-phlogistische Wirkung des lokal applizierten Hormons festgestellt worden ist. Diese Feststellung weist darauf hin, daß die Basalschicht eine wichtige Rolle in der Entwicklung entzündlicher Prozesse der Haut spielt.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der verschiedenen Hydrocortisonderivate nach perkutaner Applikation konnte festgestellt werden (50), daß bei gleichen Konzentrationen Salben der fluorinierten Hydrocortisone am wirksamsten sind, während Prednisolon etwa vier- bis fünfmal wirksamer ist als Hydrocortison.

SMITH (140) untersuchte die Möglichkeit, ob die mehr wasserlöslichen Hydrocortisonverbindungen wirksamer für die perkutane Therapie waren. Er konnte diesen Verbindungen (die Diäthylaminoacetat- und Hemisuccinat-Natrium-Derivate) keinen Vorteil vor den üblichen Salben (Hydrocortisonacetat und freier Alkohol) zuschreiben.

Während die perkutane Hydrocortisontherapie klinischen Erfolg gehabt hat, ist eine solche mit Cortison enttäuschend gewesen. Vor kurzem konnten MALKINSON, FERGUSON und WENG (91) eine Penetration des 4-C¹⁴ markierten Cortisons nachweisen. Innerhalb von vierundzwanzig Stunden nach lokaler Applikation wurde eine signifikante Radioaktivität im Urin entdeckt. Der Urin aller Versuchspersonen zeigte nach sechs bis sieben Tagen noch eine gewisse Radioaktivität. Vergleiche dieser Ausscheidungsproben mit denen des radioaktiv markierten Hydrocortisons (90) zeigten eine Ähnlichkeit der Ausscheidungsverläufe. Daß der Ausscheidungsgipfel des Cortisons in den ersten vierundzwanzig Stunden und der des Hydrocortisons in den zweiten vierundzwanzig Stunden erfolgte, stimmt mit dem Befund von SANDBERG u.a. (127) überein, daß nach oraler Gabe dieser Hormone die Abbauprodukte des Cortisons früher und schneller im Urin erscheinen als die des Hydrocortisons. Die autoradiographischen Feststellungen von SCOTT und KALZ (132) mit Hydrocortison scheinen deshalb auch für Cortison anwendbar, d.h. beide Hor-

mone werden gleichermaßen resorbiert. Die Unwirksamkeit der perkutanen Cortisontherapie gegenüber der mit Hydrocortison wird dadurch erklärt, daß die antiphlogistische Wirkung des Hydrocortisons in der Haut durch spezifische Metaboliten erzeugt wird (91).

Seitens der Resorption des Insulins ist zu schließen, daß unter idealen experimentellen Bedingungen positive Ergebnisse die Ausnahme darstellen (125). LUDUENA u. a. (84) haben das Insulin in Dosen von 10-200 I.E./kg in verschiedene Vehikel inkorporiert und konnten keine Resorption durch Kaninchenhaut feststellen, selbst nicht nach Vorbehandlung der Haut mit Glyzerin oder mit Petroleumäther. Im Gegensatz hierzu haben HERMANN und KASSOWITZ (59) eine Insulinresorption durch Kaninchenhaut festgestellt. Nach Einreiben einer 5 I.E. Insulin enthaltenden Salbe der mit Petroleumäther vorbehandelten Haut ist der Blutzucker durchschnittlich von 90 mg% auf 30 mg% abgesunken, wobei hypoglykämische Kämpfe auftraten. HERMANN (60) demonstrierte, daß verschiedene Säuren in gleichen Konzentrationen und unabhängig von ihrem pH die Resorption beeinflussen können. Eine Resorptionshemmung des Insulins bewirkten Essigsäure, Propionsäure u. a.; im Sinne der Resorptionförderung wirkten Buttersäure, Citronensäure, Apfelsäure u. a.; indifferent waren Glykonsäure, Mannonsäure u. a.

4. Vitamine

Die Hautresorption fettlöslicher Vitamine ist mehrmals nachgewiesen worden (4, 7, 18, 35, 38). Die Bildung des Vitamins D in der Haut und seine nachfolgende Resorption ist ein allgemein bekanntes Ereignis. Im Gegensatz dazu ist die Anwesenheit von Vitamin A oder Beta-Carotin in der Haut chemisch nie nachgewiesen worden (25, 40). FLESCHE (42) ist der Meinung, daß Vitamin A nicht resorbierbar ist, weder durch Tier- noch durch Menschenhaut, trotz widersprechender Ergebnisse (36, 58, 87). Er behauptet, daß die lokale Wirkung des Vitamin A in der Haut einen direkten, lokalen und wahrscheinlich unspezifischen Arzneieffekt darstellt und zitiert Untersuchungen, bei denen die Hautapplikation von 101.000 und 204.000 E. Vitamin A-Palmitat (in Carbowaxgrundlage oder Wasser-Glyzerin-Lotion) bei fünf normalen Versuchspersonen zu keiner signifikanten Erhöhung des Vitamin A-Plasmaspiegels nach fünf oder vierundzwanzig Stunden führt. Über achtundvierzig Stunden wiederholte Applikationen (Gesamtdosis: 4.600.000 E.) führten ebenfalls zu keiner Erhöhung des Plasmaspiegels.

MANDELBAUM und SCHLESINGER (93) untersuchten die Wirkung einer A-Vitaminsalbe in Petrolatum-Lanolinumgrundlage (10.000 E./Gm) bei Patienten mit künstlich erzeugten A-Hypovitaminosen. Als Kriterium des Erfolges wurde eine Verbesserung der Dunkeladaptation angenommen. Die Autoren rechneten hiernach mit einer Resorption von mindestens 3.000 E. pro Tag, um die beobachteten Verbesserungen zu erzeugen (die Diät während des Versuches enthielt nur 350 E. pro Tag). Vor kurzem konnte auch SHEL-MIRE (135) die Resorption des Vitamin A durch Menschenhaut mittels des Carr-Price Tests nachweisen. SOBEL, PARNELL, SHERMAN und BRANDLEY (141) konnten eine perkutane Resorption bei A-avitaminotischen Ratten durch Feststellung des erhöhten Vitamingehaltes im Serum, in Leber und Niere und durch histologische Hautveränderungen (Epidermisverdickung, Haarwuchs, Dermisverfettung) nachweisen. Die Wiederherstellung des normalen Hautzustandes erfolgte nur am Ort der Applikation, während die perorale Gabe zu einer allgemeinen Wiederherstellung führte. Die weitere Feststellung, daß sich Maisöl als ein wirksameres Vehikel als Baumwollsamensöl zeigte, wurde dadurch erklärt, daß dieses mehr Vitamin E enthält. Eine anschließende Untersuchung (136) hat die Annahme der synergistischen Wirkung der zwei Vitamine bewiesen. Die Hinzusetzung von Vitamin E führte zur doppelten Resorption des Vitamin A durch die Haut sowie vom Magen-Darm. Eine Erhöhung des Vitamin E-Gehaltes im Serum erfolgte aber nur nach peroraler Gabe. Der Grund dieser Beeinflussung der Vitamin A-Resorption durch Vitamin E ist nicht sicher bekannt. Die antioxydierende Eigenschaft der Tocopherole wird angenommen (136).

5. Schwermetalle und ihre Salze

Der frühere ausgedehnte Gebrauch von Quecksilber und Quecksilbersalzen zur perkutanen Luestherapie reizte schon vor langer Zeit zu gründlichen Untersuchungen über die Wirksamkeit und den Mechanismus der Quecksilberresorption. So haben schon 1897 FÜRBRINGER und NEUMANN (46) die Anwesenheit von Quecksilberpartikelchen tief in den Follikeln und auch in den Schweißdrüsenmündungen nach Applikation des Unguentum cinereum nachgewiesen, was später von ZWICK (170) bestätigt werden konnte. WILE und ELLIOTT (162) haben die Resorption der verschiedenen Quecksilbersalze geprüft und versuchten, ihren unterschiedlichen Resorptionsgrad mit der Flüchtigkeit der Verbindungen zu erklären. Daraus schlossen sie, daß die schnellere Resorption der flüchtigen Salze - durch Harnanalyse festgestellt - eine Folge der zusätzlichen Inhalierung und respiratorischen Resorption ist, während die nicht-

flüchtigen Salze nur durch die Haut aufgenommen werden. Diese Vermutung sollte auch die Überlegenheit der Metallquecksilber enthaltenden Salben gegenüber denjenigen, die Quecksilberchlorid (HgCl_2) enthielten, erklären. SCHAMBERG u. a. (129) haben diese Überlegenheit durch ihre Tierversuche verneint, allerdings konnten klinische Versuche (23) ihre Befunde nicht bestätigen. Auch die allgemeine Meinung begünstigte die klinische Überlegenheit der Metallquecksilber enthaltenden Salben (5, 82, 113). In dieser Sicht untersuchten COLE u. a. die Resorption einer 5%igen und einer 50%igen Metallquecksilbersalbe (24) und einer 50%igen Quecksilberchloridsalbe (22) durch Harn- und Stuhlanalysen. Sie konnten feststellen, daß die Harnausscheidungskurve nach Applikation der 50%igen Metallquecksilbersalbe etwa achtmal höher war als die nach Applikation der 50%igen Quecksilberchloridsalbe. Die Autoren schreiben diese größere Resorption von Metallquecksilber seinem physikalischen Zustand zu: Die flüssigen Quecksilbertropfen lassen sich einfach in den Follikeln einreiben, nicht aber das starre Quecksilberchlorid. Das ist auch der Fall bei kolloidalen Quecksilbersalben, die auch schlecht resorbiert werden.

Die Bedeutung der Inhalation scheint für die Quecksilberresorption nach diesen Untersuchungen und aus denen von JENKINS (64) eine sehr geringe zu sein.

Hinsichtlich der verschiedenen Quecksilbersalze, haben WILE und ELLIOTT (162) nur eine schlechte Resorption von Quecksilbersalicylat und -oleat festgestellt, während MacNALLY und FOSTVEDT (94) keine Resorption von Quecksilberzyanid feststellen konnten. Ammoniiertes Quecksilber ist die am schlechtesten resorbierbare therapeutische Quecksilberverbindung (125). GIBBS u. a. (48) untersuchten die Resorption von 2%igen und 10%igen ammoniierten Quecksilbersalben während einer vierwöchigen Versuchsperiode und konnten keine signifikante Erhöhung der Quecksilberausscheidung im Urin feststellen. ROBERT (120) erhielt ähnliche Ergebnisse in seinen Untersuchungen. Die tägliche Quecksilberausscheidung im Urin in diesen Fällen betrug Mikrogramme im Vergleich zu den Befunden von COLE u. a. (22, 24) mit Quecksilberchlorid- und Metallquecksilbersalben, die eine tägliche Quecksilberausscheidung von fast 0,1 mg bzw. 0,7 mg nachwiesen. DUEMLING (32) konnte eine stark erhöhte Penetration einer 5%igen ammoniierten Quecksilbersalbe in den Follikeln und der Cutis nach Hinzufügung eines "wetting agent" zur Salbe nachweisen. MONCORPS (99) bemerkte auch Quecksilberspuren in der Epidermis nach Applikation einer ammoniierten Quecksilbersalbe. Er konnte aber zeigen, daß diese Resorption von der Umwandlung des

ammoniierten Quecksilbers ins Quecksilberchlorid abhängt. GIBBS u.a. (48) behauptet, daß die perkutane Resorption dieser Quecksilberverbindung so geringfügig ist, daß irgendeine toxische Erscheinung nur infolge der zufälligen peroralen Aufnahme erfolgen kann.

Nach ROTHMAN (125) können wässrige Lösungen von Salzen verschiedener Schwermetalle, z.B. Blei, Kupfer, Wismut, Antimon u.a., lipoidlösliche Verbindungen mit den Fettsäuren des Sebums der Hautoberfläche bilden, sie werden in dieser Form resorbierbar. Diese Umwandlung erfolgt auch wenn solche Lösungen oder das Metall selbst in Fettsäuren enthaltenden Salben inkorporiert werden.

In einer Reihe neuerer Untersuchungen (104-106) hat NORGAARD die Resorption mehrerer radioaktiv markierter Metallsalzlösungen bei Tieren und Menschen geprüft. Er konnte feststellen (105), daß innerhalb von vierundzwanzig Stunden nach Applikation verschiedener Konzentrationen (0,68-5,0%) von Nickelsulfat ($\text{Ni}^{57}\text{SO}_4$) auf Menschenhaut ca. zwei Drittel der Radioaktivität der Haut verschwunden war. Ähnliche Ergebnisse waren auch bei Tieren feststellbar (106). Im Gegensatz dazu, konnte er keine nennenswerte Resorption von Silber (Ag^{111}) - als Nitratlösung in 0,5, 1,0 und 2,0%igen Konzentrationen oder als Metall in einer Salbengrundlage (104) - und von Cobalt (Co^{56}) - als 0,3 und 5,0%ige Chloridlösung (106) - feststellen.

6. Gase

Der Nachweis des Vermögens der Haut, gasförmige Substanzen aufzunehmen, war eine der frühzeitigsten Leistungen von Untersuchern der perkutanen Resorption. So konnte ABERNETHY (1) schon im Jahre 1795 die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlensäure durch die Haut experimentell nachweisen. Seine Befunde wurden von GERLACH (47) im Jahre 1851 bestätigt. GERLACH (47) stellte fest, daß die normale Haut bei 20°C innerhalb von vierundzwanzig Stunden 1,9 Liter Sauerstoff aufnimmt und 4,3 Liter Kohlensäure abgibt. v. WILLEBRAND (163) konnte weiter feststellen, daß bei 33°C Umgebungs-Temperatur die Kohlensäureabgabe auf das Drei- bis Vierfache ansteigt.

In bezug auf andere Gase ist die perkutane Resorption von Blausäure, Schwefelwasserstoff und Chlorgas durch die Untersuchungen von LEBKÜCHNER (78), GERLACH (47) und RÖHRIG (122) schon im 19. Jahrhundert nachgewiesen worden. WALTON und WITHERSPOON (155) konnten die Resorption von Blausäure durch die Haut von Meerschweinchen durch den Tod der Tiere in-

nerhalb von acht Minuten feststellen. Sie konnten weiterhin die Resorption von Schwefelwasserstoff nachweisen, nicht aber die von Kohlenoxyd. Die merkwürdige Undurchlässigkeit der Haut für Kohlenoxyd wird auch von ROTHMAN (125) behauptet. LAUG und DRAIZE (76) konnten Kaninchen mit Schwefelwasserstoff vergiften, indem sie 9,3% der Körperoberfläche diesem Gase exponierten, aber auch zeigen, daß Ammonsulfid in größerem Ausmaße penetriert als Schwefelwasserstoff.

Die Resorption der Kohlensäure ist am häufigsten untersucht worden (126, 130), und die heute angenommenen Prinzipien der Gasresorption sind meist auf diesen Untersuchungen begründet. HEDIGER (57) hat die Resorption der Kohlensäure quantitativ untersucht durch eine eigenartige Versuchsmethode. Er hat eine kleine, mit reinem Wasser gefüllte Glasglocke auf der Haut angeordnet und konnte durch Titration feststellen, daß der Kohlensäuregehalt des Wassers anstieg, bis er den der Haut erreichte. Diese endgültige Kohlensäurekonzentration überschritt die der Haut selbst nach stundenlangem Aufsetzen nicht. In Gegenteil, er fand bei Verwendung kohlensäurehaltigen Wassers eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes, die um so beträchtlicher war, je höher der Kohlensäuregehalt des Wassers. HEDIGER (57) konnte aus diesen Befunden schließen, daß die Haut nach beiden Richtungen für Kohlensäure durchlässig ist, und daß sie nur eine Membran darstellt, durch die die Kohlensäure nach den reinen physikalischen Diffusionsgesetzen hindurchtritt. Diese Annahme, daß die sogen. "Hautatmung" nur von der Spannungsdifferenz zwischen Haut und Atmosphäre und von der Durchlässigkeit der Haut abhängt, wurde schon im Jahre 1904 von KROGH (73) postuliert.

Während HEDIGER (57) eine Kohlensäureaufnahme aus einem Kohlensäurebad von etwa 200 ccm/Min. feststellte, haben KRAMER (72) und HÄUSSLER (55) auf Grund ähnlicher Versuchsanordnung, aber durch die Kohlensäureanalyse nach der wesentlich genaueren manometrischen Methode von van Slyke, eine Kohlensäureaufnahme von nur etwa 30 ccm/Min. gefunden. HÄUSSLER (55) konnte weiter demonstrieren, daß die Durchlässigkeit für Kohlensäure selbst nach Bestreichen der Haut mit halbfestem Paraffin oder mit Eukutol nicht geändert wird.

SHAW, MESSNER und WEISS (133) untersuchten die Aufnahme von gasförmiger Kohlensäure. Sie haben ein mit einer Gummimanschette versehenes Glasplethysmograph um den Arm der Versuchsperson gelegt, wobei der Temperatur- und Feuchtigkeitsgehalt im Inneren konstant eingestellt oder variiert werden konnte. Sie konnten dadurch die Angaben von v. WILLEBRAND (163) bestätigen, weiterhin, daß bei einem Kohlensäuregehalt der Luft von mehr

als 9,5% - ca. 70 mm Hg - keine Kohlensäureabgabe, sondern eine Kohlensäureaufnahme erfolgte. CAMPBELL (20) hat diesen Befund durch ähnliche Versuchsanordnung geprüft und konnte ein Kohlensäuregleichgewicht nur bei 40 mm Hg feststellen, was von BAZETT und SRIBYATTA (10) und von MEYER (95) bestätigt wurde.

Nach der eben erwähnten Annahme der Voraussetzung einer Spannungsdifferenz für den Durchtritt von Gasen durch die Haut haben GOLDSCHMIDT, McGLONE und DONAL (51) gezeigt, daß bei einer lokalen Asphyxie der Haut Sauerstoff in die Hautgefäße aus einem Plethysmograph hineintritt. Dieser Befund wurde von CHAMBERS und GOLDSCHMIDT (21) bestätigt, und SHAW, MESSNER und WEISS (133) fanden, daß die Haut Sauerstoff aufnehmen kann aus einer Atmosphäre, die weniger als 0,5% Sauerstoff enthält. KIHN und RACKOW (70) untersuchten die Sauerstoffdiffusion mittels einer polarographischen Meßanordnung, die der von HEDIGER (57) ähnlich ist. Die Messung der Sauerstoffaufnahme erfolgte aber durch Anlegen einer speziell für den Sauerstoff ermittelten Primärspannung in dem mit luftgesättigtem Wasser gefüllten Versuchsgefäß, wobei ein Polarisationsstrom entsteht, der an einem Skalengalvanometer ablesbar ist. Ändert sich der Sauerstoffgehalt im Versuchsglas ab, so ändert sich entsprechend die Stärke des Polarisationsstromes. Sie stellten dadurch fest, daß die Diffusionsgeschwindigkeit eine Temperaturabhängigkeit zeigt im Sinne einer Beschleunigung nach Wärmemaßnahmen und einer Verzögerung nach Anwendung von Kälte. Diese Änderung der Diffusionsgeschwindigkeit erwies sich in erster Linie von dem Funktionszustand der Hautzellen, d.h. von einem gesteigerten oder herabgesetzten Hautzellstoffwechsel, abhängig. Diese Annahme, daß die Sauerstoffdiffusion einen primär kreislaufunabhängigen und in erster Linie von der Peripherie gesteuerten Vorgang darstellt, wurde durch die Untersuchungen von KIHN (69) unterstützt.

Um den Mechanismus der Gasresorption aufzufassen, ist (nach SCHULZE (130) für die Kohlensäureresorption) folgendes zu sagen: Die treibende Kraft für den Kohlensäuredurchtritt durch die Haut ist die Kohlensäurespannungsdifferenz zwischen dem Hautinneren und der Außenluft. Da die Kohlensäurespannung der Luft praktisch Null ist, wird die Kohlensäurespannung in der Haut (ca. 40 mm Hg angenommen) allein ausschlaggebend. So erfolgt die Diffusion normalerweise nur von innen nach außen. Bei künstlicher Schaffung einer Kohlensäureatmosphäre über der Haut wird ein Durchtritt in entgegengesetzter Richtung erzwungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der literarischen Untersuchung ist das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut.

Unter den Mechanismen, die hierfür von Bedeutung sind, wurde am eingehendsten die Resorption von Wasser und Elektrolyten studiert. Es lassen sich nach dem Resorptionsweg eine transfollikuläre und eine transepidermale Resorption unterscheiden. Letztere scheint nur für Gase und für bestimmte Substanzen, die ein noch unbekanntes optimales Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeiten besitzen, in Frage zu kommen, was darauf zurückzuführen ist, daß am Übergang der verhornten zu den unverhornten Zellschichten die sogen. Resorptionsbarriere liegt, die die Diffusion der übrigen Stoffgruppen vermindert oder gar unmöglich macht. Die meisten Substanzen werden nachweislich über den Follikel und die Talgdrüsen aufgenommen, während Wasser und wässrige Lösungen durch die Schweißdrüsen, aber auch unter Umständen transepidermal resorbiert werden.

Weiterhin werden die Lokalisation, Natur und Funktion der sogen. Resorptionsbarriere in der Epidermis sowie die Rolle der verschiedenen Hautstrukturen für das Resorptionsvermögen besprochen. Die verschiedenen Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption werden diskutiert, wobei besonders die neuerlich entwickelte Radioisotopentechnik, die genaueste quantitative Feststellungen über die Resorption von Substanzen gestattet, berücksichtigt wird. Nicht weniger bedeutungsvoll ist die Autoradiographie, mit deren Hilfe die Resorptionswege radioaktiver Elemente demonstriert werden können.

Ein weiteres Kapitel ist dem Einfluß von Vehikeln auf die transfollikuläre Resorption gewidmet. Verschiedene Arten von Vehikeln, ihre Eigenschaften und die der inkorporierten Substanzen werden besprochen.

Abschließend wird die Resorption verschiedener Substanzgruppen abgehandelt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abernethy, zit. in J. of Physiol. 21, 192 (1897)
Barratt, W.:
2. Adam, W. und Arch. klin. exper. Dermat. 203, 217
G.W. Korting: (1956)
3. Aldriche, C.A. und J. Amer. Med. Ass. 81, 293 (1923)
W.B. MacClure:
4. Amrhein, F.J.: J. Amer. Pharmaceut. Ass. (Sc. Ed.) 23,
182 (1934)
5. Andrews, G.C.: Diseases of the Skin. Philadelphia. W.B.
Saunders Co. (1929)
6. Antinobin, A.: Arch. internat. pharmacodyn. therap.
31, 351 (1926)
7. Astrowe, P.S. und Amer. J. Dis. Child. 49, 912 (1935)
R.H. Morgan:
8. Aubert, P.: Ann. dermat. Syph. 3, 1037 (1892)
9. Barrer, R.M.: Diffusion in and through Solids. Cambridge
1951
10. Bazett, H.C. und Amer. J. Physiol. 86, 565 (1928)
Sribyatta:
11. Berenson, G.S. und Amer. J. Trop. Med. 31, 843 (1951)
G.E. Burch:
12. Bliss, A.R., zit. in Modern Cosmetology. New York. Chemi-
cal Publishing Co. 1940
Harry, R.G.:
13. Bommer, S.: Acta Dermat. -venereol. 10, 391 (1929)
14. Böni, A.: Zschr. angew. Bäder- & Klimaheilk. 3,
45 (1956)
15. Böni, A., O. Gübeli, Dtsch. Med. Wschr. 79, 1617 (1954)
R. Lotmar u. H.V. Wiesen-
dang:

16. Brown, E.W. und W.V. Scott: J. Pharmacol. Exp. Therap. 50, 373 (1934)
17. Burch, G.E. und T. Winsor: Arch. Dermat. Syph. 53, 39 (1946)
18. Bürgi, E.: Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte. Berlin. J. Springer (1942)
19. Calvary, H.O., L. Draize u. E.P. Laug: Physiol. Rev. 26, 495 (1946)
20. Campbell, J.A.: J. of Physiol. 59, 1 (1924)
21. Chambers, A.H.: Amer. J. Physiol. 129, 331 (1940)
22. Cole, H.N., H.T. De Wolf, N. Schreiber, T. Schollmann und J. Van Cleve: Arch. Dermat. Syph. 27, 1 (1933)
23. Cole, H.N. und S. Littmann: J. Amer. Med. Ass. 73, 1409 (1919)
24. Cole, H.N., N. Schreiber u. T. Sollmann: Arch. Dermat. Syph. 21, 372 (1930)
25. Cornbleet, T. und H. Popper: Arch. Dermat. Syph. 46, 59 (1942)
26. Crippa, J.F.: Wien. klin. Wschr. 40, 879 (1927)
27. v. Czetsch-Lindenwald, H. und F. Schmidt-LaBaume: Salben, Puder und Externa. Berlin. J. Springer (1950)
28. Dirnagl, K., H. Drexel und K-E. Quentin: Naturwissenschaften 41, 376 (1954)
29. Dirnagl, K., H. Drexel und K-E. Quentin: Zschr. angew. Bäder- & Klimaheilk. 1, 330 (1954)
30. Dirnagl, K. und H.R. Presch: Klin. Wschr. 1953, 525
31. Drexel H. und K. Dirnagl: Arch. Phys. Therap. 8, 34 (1956)
32. Duemling, W.W.: Arch. Dermat. Syph. 43, 264 (1941)
33. Dumesnil, T.: Dtsch. Arch. klin. Med. 50, 101 (1892)

34. Dunaif, C.B. und J. Investigat. Dermat. 15, 363 (1950)
J.C. Finerty:
35. Eddy, W.H. und G. Dalldorf: The Avitaminoses. Baltimore. Williams
& Wilkins Co. (1941)
36. Eddy, W.H. und J.L. Howell: N. Y. State J. Med. 39, 406 (1939)
37. Eller, J.J. und S. Wolf: Arch. Dermat. Syph. 40, 900 (1939)
38. Eller, J.J. und S. Wolf: J. Amer. Med. Ass. 114, 1864 (1940)
39. Emmens, C.W.: J. Endocr. 2, 368 (1941)
40. Festenstein, G.N. und Biochem. J.
R.A. Morton: 52, 168 (1952)
41. Fleischer, R.: Inaug. Diss. Erlangen (1877)
42. Flesch, P.J.: J. Investigat. Dermat. 19, 353 (1952)
43. Flesch, P. und E. Kun: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 74, 249
(1950)
44. Flesch, P., A. Satanoveu. J. Investigat. Dermat. 25, 289 (1955)
C. S. Brown:
45. Freimuth, H.C. und J. Investigat. Dermat. 30, 83 (1958)
R. S. Fisher:
46. Fürbringer und Neumann, The New Sydenham Society 2, 133 (1897)
zit. in Binz:
47. Gerlach: Arch. Anat. Physiol. 1851, 431
48. Gibbs, O.S., R. Shank, Arch. Dermat. Syph. 44, 862 (1941)
H. Pond und G. H. Hansmann:
49. Glimm, E. und Biochem. Zschr. 179, 3 (1926)
F. Wadehn:
50. Goldman, L., R. Flatt und J. Investigat. Dermat. 25, 75 (1955)
J. Baskett:
51. Goldschmidt, S., Amer. J. Med. Sc. 187, 586 (1934)
B. McGlone und
J. S. Donal:

52. Goldzieher, J. W., I. S. Roberts: Arch. Dermat. Syph. 66, 304 (1952)
W. B. Rawls und M. A. Gold-
zieher:
53. Günther, G.: Prag. Arch. Tiermed. Jg. 6, 1926
54. Hagmüller, K., Arch. klin. exper. Dermat. 202, 171
H. Hellauer und H. Spitzzy: (1956)
55. Häussler, H.: Balneologie 1936, 217
56. Haitinger, M.: Fluoreszenzmikroskopie. Leipzig.
Akademische Verlagsgesellschaft (1938)
57. Hediger, S.: Klin. Wschr. 7, 1553 (1928)
58. Helmer, A. C. und Studiens Inst. Div. Thomae 1, 1 (1939)
C. Jansen:
59. Hermann, S. und Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper.
H. Kassowitz: Path. 179, 524 (1935)
60. Hermann, S.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper.
Path. 179, 529 (1935)
61. Herrmann, F., M. B. Sulzber- N. Y. State J. Med. 44, 2452 (1942)
ger und R. L. Baer:
62. Hodge, H. C. und J. Pharmacol. Exper. Therap. 79, 225
S. Sterner: (1943)
63. Jadassohn, W., J. Investigat Dermat. 1, 31 (1938)
E. Uehlinger und
A. Margot:
64. Jenkins, C. E.: Brit. J. Dermat. 33, 135 (1921)
65. Johnston, G. W. und J. Amer. Pharmaceut. Ass. (Sc. Ed.)
C. O. Lee: 32, 278 (1943)
66. de Jongh, S. E. und Acta brevia Neerl. Physiol. Pharmacol.
E. Lacquer: Microbiol. 2, 220 (1932)
67. Kahlenberg, L.: J. Biol. Chem. 62, 149 (1924)
68. Kasahara, M. und Klin. Wschr. 16, 135 (1937)
K. Kawashima:

69. Kihn, L.: Arch. Phys. Therap. 8, 103 (1956)
70. Kihn, L. und B. Rackow: Med. Mschr. 1954, 22
71. Kionka, H.: Klin. Wschr. 10, 1570 (1931)
72. Kramer, K.: Balneologie 1935, 4
73. Krogh, A.: Skand. Arch. Physiol. 16, 390 (1904)
74. Kutzim, H.: Arch. f. klin. exper. Dermat. 204, 32 (1957)
75. Lane, C.G. und I.H. Blank: Arch. Dermat. Syph. 54, 497 (1946)
76. Laug, E.P. und J.H. Draize: J. Pharmacol. Exp. Therap. 76, 179 (1942)
77. Laug, E.P., E.A. Vos, F.M. Kunze und E.J. Umberger: J. Pharmacol. Exp. Therap. 89, 42 (1947)
78. Lebküchner, zit. in Schwenkenbecher, A.: Arch. Anat., Physiol. 1904, 121
79. Leslie-Roberts, H.: Brit. J. Dermat. 40, 325 (1928)
80. Linossier, M.G.: Lyon Méd. 3, 184 (1894)
81. Lohaus, H.: Arch. Dermat. Syph. 200, 132 (1955)
82. Lomholt, S., zit. in Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin. J. Springer (1918)
83. Lotmar, R.: Dtsch. Med. Wschr. 81, 1539 (1956)
84. Luduena, F.P., J.K. Fellows und R.L. Driver: Arch. Dermat. Syph. 57, 210 (1948)
85. MacBryde, G.M.: J. Amer. Med. Ass. 112, 1045 (1939)
86. MacKee, G.M., M.B. Sulzberger, F. Herrmann und R.L. Baer: J. Investigat. Dermat. 6, 43 (1945)

87. Mackie, T.T. und W.H. Eddy: Amer. J. Digest. Dis. 6, 617 (1939)
88. Mali, J.W.H.: J. Investigat. Dermat. 27, 451 (1956)
89. Malkinson, F.D.: J. Investigat. Dermat. 31, 19 (1958)
90. Malkinson, F.D. und E.H. Furgeson: J. Investigat. Dermat. 25, 281 (1955)
91. Malkinson, F.D., E.H. Furgeson und M.C. Weng: J. Investigat. Dermat. 28, 211 (1957)
92. Malkinson, F.D. und G.C. Wells: Brit. J. Dermat. 66, 300 (1954)
93. Mandelbaum, J. und L. Schlesinger: Arch. Dermat. Syph. 46, 431 (1942)
94. McNally, W.D. und G. Fostvedt: Industr. med. 13, 543 (1944)
95. Meyer, F.: Arch. exper. Path. Pharmak. 177, 693 (1935)
96. Miller, O.B. und W.A. Selle: J. Investigat. Dermat. 12, 19 (1949)
97. Moncorps, C.: Arch. exper. Path. Pharmak. 141, 50 (1929)
98. Moncorps, C.: Arch. exper. Path. Pharmak. 141, 87 (1929)
99. Moncorps, C.: Arch. exper. Path. Pharmak. 155, 51 (1930)
100. Mussey, R.D.: Philadelphia Med. J. 3, 288 (1809)
101. Nadkarni, M.V., D.B. Meyers, R.G. Carney und L.C. Zopf: Arch. Dermat. Syph. 64, 294 (1951)
102. Naegeli, O.E. und Jessner: Therap. Mhefte 27, 765 (1913)
103. Nakagawa, K.: Jap. J. Dermat. Urol. 44, 16 (1938)

104. Norgaard, O. : Acta Dermat. -venereol. 34, 415 (1955)
105. Norgaard, O. : Acta Dermat. -venereol. 35, 111 (1955)
106. Norgaard, O. : Acta Dermat. -venereol. 37, 440 (1957)
107. Nyiri W. und M. Jannitti: J. Pharmacol. Exper. Therap. 45, 85 (1932)
108. Overton, E. : Studien über die Narkose. Jena. G. Fischer (1924)
109. Peters, W. : Physiol. Rev. 24, 501 (1944)
110. Pinson, E. A. : Physiol. Rev. 32, 123 (1952)
111. Polacsek, R. A. : Med. Mschr. 1, 37 (1947)
112. Presch, H. R. : Arch. Phys. Therap. 6, 182 (1954)
113. Pusey, W. A. : Principles and Practices of Dermatology. New York. Appleton & Co. (1929)
114. Reilly, T. F. : J. Amer. Med. Ass. 36, 250 (1901)
115. Rein, H. : Zschr. Biol. 81, 125 (1924)
116. Rein, H. : Zschr. Biol. 84, 118 (1926)
117. Rein, H. : Zbl. Haut- Geschl. Krkh. 20, 548 (1926)
118. Rein, H. : zit. in Jadassohn, J. : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin. J. Springer (1929)
119. Ritter, A. : Dtsch. Arch. klin. Med. 34 (1887)
120. Robert, P. : Dermatologica 92, 85 (1946)
121. Robinson, Jr., H. M. und R. E. V. Robinson: J. Amer. Med. Ass. 155, 1213 (1954)
122. Röhrig, A. : Dtsch. Klin. 1872, 209
123. Rothman, S. : zit. in Bethe, A. : Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin. J. Springer (1929, 1932)
124. Rothman, S. : J. laborat. Clin. Med. 28, 1305 (1943)

125. Rothman, S.: Physiology and Biochemistry of the Skin. Chicago. University of Chicago Press (1954)
126. Rothman, S. und F. Schaaf: zit. in Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin. J. Springer (1929)
127. Sandberg, A.A., D.H. Nelson, M.E. Glenn, F.H. Tyler und L.T. Samuels: J. Clin. Endocr. 13, 1445 (1953)
128. Sauerland, F.: Biochem. Zschr. 40, 156 (1912)
129. Schamberg, J.F., J. A. Kolmer, G.W. Raiziss und J.L. Gavron: J. Amer. Med. Ass. 70, 142 (1918)
130. Schulze, W.: Arch. Dermat. Syph. 185, 93 (1943)
131. Schwenkenbecher, A.: Arch. Anat. Physiol. 1904, 121
132. Scott, A. und F. Kalz: J. Investigat. Dermat. 26, 149 (1956)
133. Shaw, L.A., A.C. Messner und S. Weiss: Amer. J. Physiol. 90, 107 (1929)
134. Shelley, W.B. und F.M. Melton: J. Investigat. Dermat. 13, 61 (1949)
135. Shelmire, Jr., J.B.: J. Investigat. Dermat. 27, 383 (1956)
136. Sherman, B.S., A.E. Sobel und J.P. Parnell: J. Investigat. Dermat. 32, 577 (1959)
137. Smith, C.C.: Arch. Dermat. Syph. 68, 50 (1953)
138. Smith, C.C.: N.Y. Academy of Sciences, Jan. 1955
139. Smith, C.C.: J. Investigat. Dermat. 25, 67 (1955)
140. Smith, C.C.: J. Investigat. Dermat. 28, 455 (1957)

141. Sobel, A.E., J. Parnell, J. Investigat. Dermat. 30, 315 (1958)
B. S. Sherman und
D.K. Bradley:
142. Starling, E.H.: zit. in Leslie-Roberts, H.: Brit. J. Der-
mat. 40, 325 (1928)
143. Strakosch, E.A. und Amer. J. Med. Sc. 206, 610 (1943)
W.G. Clark:
144. Stüttgen, G. und H. Betzler: Arch. klin. exper. Dermat. 203, 472
(1956)
145. Stüttgen, G. und H. Wüst: Hautarzt 1955, 172
146. Sulzberger, M.B. und J. Investigat. Dermat. 19, 101 (1952)
V.H. Witten:
147. Sulzberger, M.B., J. Amer. Med. Ass. 151, 468 (1953)
V.H. Witten u. C.C. Smith:
148. Szakall, A.: Berufsdermatosen 6, 171 (1958)
149. Szczesniak, A.S., Science 113, 293 (1951)
H. Sherman und
R. S. Harris:
150. Tas, J. und Y. Feige: J. Investigat. Dermat. 30, 193 (1958)
151. Traube-Mengarini, M.: Arch. Anat. Physiol. 1892, 1
152. Tronnier, H. u. H. Wagener: Hautarzt 4, 214 (1953)
153. Tschan, D.N. und J. Investigat. Dermat. 28, 385 (1957)
L. Adoni:
154. Unna, E. und W. Fey: Dermat. Wschr. 88, 327 (1929)
155. Walton, D.C. und J. Pharmacol. Exper. Therap. 26, 315
Witherspoon, M.G.: (1925)
156. Walzer, A.: Arch. Dermat. Syph. 41, 692 (1940)
157. Walzer, A. und Arch. Dermat. Syph. 49, 427 (1944)
S. S. Sack:
158. Weber.: Fette und Seifen 62, 105 (1960)

159. Weber, G.: Vortrag Med. Ges. Mainz 12. Febr. 1960
160. Wertheimer, E.: Pflügers Arch. Physiol. 211, 255 (1926)
161. Whitehouse, A.G.R., W. Hancock und J. S. Haldane: Proc. Roy. Soc. London 111, 412 (1932)
162. Wile, U. S. und J. A. Elliott: J. Amer. Med. Ass. 68, 1024 (1917)
163. v. Willebrand, E.A.: Skand. Arch. Physiol. 13, 337 (1902)
164. Witten, V.H., E.W. Brauer, J. Investigat. Dermat. 26, 437 (1956)
R. Lovinger und
V. Holmstrom:
165. Witten, V.H., M. S. Ross, J. Investigat. Dermat. 17, 311 (1951)
E. Oshry und A. B. Hyman:
166. Witten, V.H., M. S. Ross, J. Investigat. Dermat. 20, 93 (1953)
E. Oshry und A. B. Hyman:
167. Witten, V.H., A.J. Shapiro und R. H. Silber: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88, 419 (1955)
168. Zheutlin, H.E.C. und C.L. Fox, Jr.: J. Investigat. Dermat. 11, 161 (1948)
169. Zondek, B.: Lancet 1, 1107 (1938)
170. Zwick, K.G.: J. Amer. Med. Ass. 83, 1821 (1924)

Für die freundliche Überlassung des Themas und die mir gewährte Unterstützung bei meiner Arbeit sei an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. E. Keining, Direktor der Univ.-Hautklinik Mainz, und Herrn Privatdozent Dr. med. G. Weber, Univ.-Hautklinik Mainz, mein herzlichster Dank ausgesprochen.

LEBENS LAUF

Am 9. April 1933 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Alfred Goldstein und seiner Ehefrau Pearl, geb. Rauthouse, zu New York City, U.S.A. geboren. Von 1938-1948 besuchte ich die Elementarschulen der Stadt New York und von 1948-1950 die Peter Stuyvesant-High School in New York. Von 1950-1954 gehörte ich der New York University an. Mein vorklinisches Studium absolvierte ich an der Universität München und an der Universität Bern (Schweiz). Im Oktober 1956 bestand ich die ärztliche Vorprüfung an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, an der ich auch mein klinisches Studium absolvierte und wo ich am 20. Januar 1960 die ärztliche Prüfung ablegte.

